

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **SANDOZ POLYTRIMETHOPRIME** **SOLUTION OPHTALMIQUE**

Contient : Triméthoprim 0,1 % et polymyxine B 10 000 unités/ml

Agent antibactérien

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (Québec) J4B 7K8

Date de préparation :
7 juin 2012

N° de contrôle de soumission : 155861

^{Pr} **SANDOZ POLYTRIMETHOPRIME**

SOLUTION OPHTALMIQUE

Contient : Triméthoprim 0,1 % et polymyxine B 10 000 unités/ml

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antibactérien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Sandoz Polytrimethoprim est une solution antimicrobienne stérile pour usage ophtalmique topique. Le triméthoprim est un médicament antibactérien synthétique qui vise une large gamme de pathogènes ophtalmiques aérobiques Gram positif et Gram négatif. Le triméthoprim bloque la production de l'acide tétrahydrofolique à partir de l'acide dihydrofolique en se liant à et en inhibant de façon réversible l'enzyme dihydrofolate réductase. Cette liaison est beaucoup plus solide pour l'enzyme bactérien que pour l'enzyme correspondant chez les mammifères. C'est pour cette raison que le triméthoprim interfère sélectivement dans la biosynthèse bactérienne des acides nucléiques et des protéines.

La polymyxine B, un antibiotique lipopeptide cyclique, a un effet bactéricide rapide sur une gamme d'organismes Gram négatif, surtout le *Pseudomonas aeruginosa*. Elle augmente la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne en interagissant avec les phospholipides de la membrane.

En combinaison, le triméthoprim et la polymyxine B sont efficaces contre une large gamme de pathogènes bactériens aérobiques Gram négatif et Gram positif qui pourraient causer des infections externes de l'œil.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Polytrimethoprim vise les organismes Gram positif et Gram négatif associés avec les infections bactériennes oculaires de surface qui suivent :

Gram positif

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus spp. (Groupe A bêta-hémolytique et non hémolytique)

Streptococcus pneumoniae

Gram négatif

Pseudomonas aeruginosa

Haemophilus influenzae

Haemophilus aegyptius

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis (indole positif)

Proteus spp. (indole négatif)

Enterobacter aerogenes

Citrobacter freundii

Citrobacter diversus

Acinetobacter calcoaceticus

Moraxella lacunata (certaines souches)

Serratia marcescens

Si possible, des tests de sensibilité devraient être effectués afin de déterminer la thérapie optimale pour toute infection.

Sandoz Polytrimethoprime est indiqué pour les infections bactériennes oculaires de surface suivantes, lorsqu'elles sont causées par les souches susceptibles des organismes ci-dessus :

Conjonctivite bactérienne aiguë

Blépharite

Blépharoconjonctivite

CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Polytrimethoprime est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à toute composante de la préparation.

MISES EN GARDE

NE PAS INJECTER DANS L'ŒIL. Si une réaction de sensibilité à Sandoz Polytrimethoprime survient, cesser son utilisation. Sandoz Polytrimethoprime n'est pas prévu pour la prophylaxie ni pour le traitement de l'ophtalmie néonatale.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas pour toutes les autres préparations antimicrobiennes, un usage prolongé peut entraîner la prolifération d'organismes non susceptibles comme des champignons. La thérapie appropriée doit être entreprise en cas de surinfection.

Information pour les patients

Éviter de contaminer l'embout du compte-gouttes avec l'œil, les doigts ou toute autre source. Cette précaution est nécessaire pour maintenir la stérilité des gouttes.

Cesser immédiatement l'utilisation et consulter votre médecin si la rougeur, l'irritation, l'enflure ou la douleur persistent ou augmentent.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 mois (voir la section MISES EN GARDE).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La réaction indésirable la plus fréquente pour Sandoz Polytrimethoprim est une irritation locale qui consiste en une brûlure ou des picotements transitoires, des démangeaisons ou une rougeur accrue lors de l'instillation. Ces réactions surviennent chez moins de 4 % des patients traités. Sandoz Polytrimethoprim possède une faible incidence de réactions d'hypersensibilité (moins de 2 patients sur 100 traités) comme l'œdème des paupières, les démangeaisons, l'augmentation de la rougeur, la production de larmes et/ou les éruptions circumoculaires.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENTS D'UNE SURDOSE

Un empoisonnement suite à l'ingestion Sandoz Polytrimethoprim est peu probable. En cas d'empoisonnement, retirer l'agent de l'estomac à l'aide de lavages et/ou de vomissements. Si la fonction rénale est normale, forcer la prise de liquides par voie orale ou parentérale afin de promouvoir l'excrétion.

La dialyse devrait être considérée comme moyen d'élimination du médicament du sang et de réduction du risque d'urémie en cas de surdose extrême chez les patients ayant une fonction rénale affaiblie. Le folinate de calcium (3 à 6 injections i.m. pendant 5 à 7 jours) est un antidote efficace pour les effets indésirables que le triméthoprim cause au système hématopoïétique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes : Pour les infections légères à modérées, instiller 1 ou 2 gouttes dans l'œil affecté toutes les 3 heures (maximum de 6 doses par jour) pour une période de 7 à 10 jours.

Les infections plus graves pourraient nécessiter l'instillation de 1 ou 2 gouttes toutes les heures jusqu'à ce qu'une amélioration soit observée puis ensuite réduite à 1 ou 2 gouttes toutes les 3 heures.

Enfants : Les enfants âgés de plus de deux mois sont traités de la même façon que les adultes.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

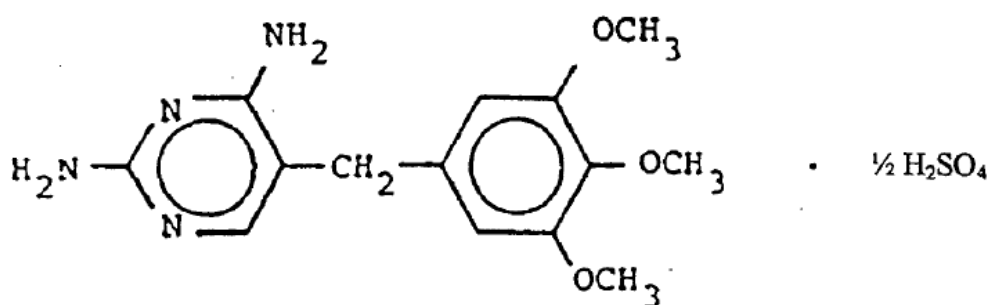
Base du médicament – Sulfate de triméthoprine

Nom propre : Sulfate de triméthoprine

Nom chimique : 5-(3,4,5-triméthoxybenzyl) pyrimidine-2,4-diamine (2 : 1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ 339,36

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Le sulfate de triméthoprine est une poudre cristalline de couleur blanche et inodore avec un intervalle de fusion compris entre 239 et 242 °C. Le pH d'une solution aqueuse à 0,05 % (p/v) se situe entre 4 et 5.

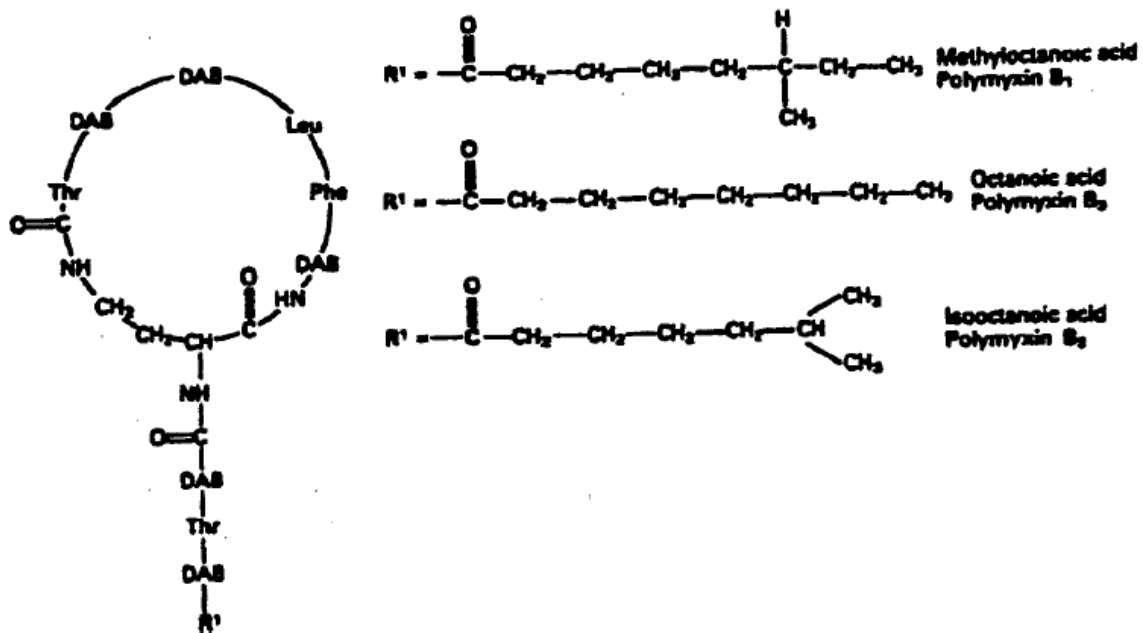
Base du médicament – Polymyxine B

Nom propre : Sulfate de polymyxine B

Nom chimique : Sulfate de polymyxine B

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}/C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$
1202 / 1188

Formule structurelle :



DAB = α,γ -acide diaminobutyrique (tous liés au groupe- α sauf si indiqué);
Leu = leucine; Phe = phénylalanine;
Thr = thréonine

Solubilité : Entièrement soluble dans l'eau (20 mg/ml) et faiblement soluble dans l'alcool.

Caractéristiques physiques : Le sulfate de polymyxine B est une poudre de couleur blanche à chamois qui pourrait avoir une odeur légèrement fétide. Polymyxine est un terme général pour les antibiotiques qui proviennent de la fermentation de différents milieux par une souche de *Bacillus polymyxa*. Le pH d'une solution aqueuse se situe entre 5 et 7,5.

COMPOSITION

Ingrédient actif :	Sulfate de triméthoprimé équivalent à 1 mg/ml de triméthoprimé et sulfate de polymyxine B 10 000 unités/ml
Agent de conservation :	Chlorure de benzalkonium 0,004 %
Ingrédients non médicinaux :	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide sulfurique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE

Conserver à une température ambiante (15 à 30 °C). Protéger de la lumière.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Sandoz Polytriméthoprimé est disponible en formats de 10 ml dans des distributeurs en plastique DROP-TAINER^{MC}.

MICROBIOLOGIE

Le spectre d'action *in vitro* du sulfate de triméthoprimé et du sulfate de polymyxine B comprend la plupart des pathogènes bactériens qui causent des infections externes de l'œil.

Le triméthoprimé est bactériostatique pour plusieurs organismes Gram négatif et Gram positif avec pour exception notable le *Pseudomonas aeruginosa*¹. La polymyxine B possède une action bactéricide reconnue contre le *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries Gram négatif. Une synergie a déjà été démontrée *in vitro* pour les combinaisons de triméthoprimé et de polymyxine B envers certaines bactéries²⁻⁶.

PHARMACOLOGIE

Lorsqu'utilisés de manière topique, le triméthoprimé et la polymyxine B causent rarement une sensibilité et leur absorption par la peau intacte et les muqueuses est négligeable.

Des échantillons sanguins ont été prélevés sur onze volontaires humains 20 minutes, une heure et trois heures après l'instillation de deux gouttes d'une solution comprenant 1 mg de triméthoprimé et 10 000 unités de polymyxine B par ml. Chaque patient avait reçu deux gouttes de solution quatre fois par jour au cours des neuf jours précédents. Aucun médicament n'a été détecté avec des analyses ayant des limites de détection de 0,03 mg par ml de sérum pour le triméthoprimé et 1 unité par ml pour la polymyxine B.

TOXICOLOGIE

Une étude a été entreprise pour déterminer les effets du triméthoprim et de la polymyxine B (TP) sur les yeux de volontaires humains normaux. Dans le cadre d'une étude comparative à double insu, les gouttes oculaires de TP étaient administrées dans un œil et une préparation saline de contrôle dans l'autre œil pour chacun des 20 volontaires en santé. La posologie administrée était une goutte quatre fois par jour pour une période de dix jours. Les yeux étaient examinés aux jours 3, 5, 8 et 11. Pendant leurs visites, les volontaires ont été questionnés concernant les effets indésirables possibles.

Les gouttes TP ont provoqué considérablement ($p < 0,5$) plus de sensations de brûlure, de sensations granuleuses et de démangeaisons circumoculaires que les gouttes de contrôle. Ces trois effets étaient toujours transitoires et presque invariablement faibles. Un degré de rougeur transitoire et minime a occasionnellement été observé (8 fois chez 6 volontaires) pour les yeux traités avec le TP. Les scores moyens de rougeur n'étaient pas significativement différents de ceux de la préparation contrôle.

Une deuxième étude a été effectuée chez des volontaires humains normaux avec la solution ophtalmique stérile TSP. La solution TSP contenait du triméthoprim (1 mg/ml), de la sulfacétamide (5 mg/ml) et de la polymyxine B (10 000 unités/ml). L'étude a été menée en tant qu'essai comparatif à double insu avec placebo et chaque volontaire a reçu la solution TSP et l'excipient dans deux yeux différents. La posologie était de deux gouttes dans chaque œil quatre fois par jour pendant dix jours. Les évaluations ophtalmiques ont été effectuées avant et après chaque instillation des gouttes.

Quarante-huit sujets ont complété l'étude. Un érythème conjonctival a été observé après l'instillation du médicament actif avec une fréquence de 65 %. L'excipient a provoqué un érythème après l'instillation chez 32 % des sujets.

Une sensation de brûlure (picotement) a été signalée après 54 % des instillations de TSP. Les sensations de brûlure ont été signalées pour 2,5 % des yeux recevant l'excipient. Les changements cycliques de l'amplitude de la réactivité ont été notés selon le jour de l'étude. Les réactions étaient généralement d'une gravité faible.

Aucun changement significatif n'a été signalé pour les analyses d'urine, les hémogrammes et les tests des fonctions des organes dans le cadre de l'étude. L'examen ophtalmique par photographies conjonctivales, du fundus et avec lampe à fente n'a rien révélé d'exceptionnel.

RÉFÉRENCES

1. Bushby S.R.M. Combined antibacterial action *in vitro* of trimethoprim and sulfonamides - the *in vitro* nature of synergy. Postgrad Med J Suppl 1969; 45: 10-18.
2. Bushby S.R.M. Trimethoprim + polymyxin B versus trimethoprim + sulfacetamide + polymyxin B. Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N.C., Doc. No. TMAC/76/2, March 29, 1976. (Unpublished – on file at Burroughs Wellcome Inc.)
3. Noall E.W.P., Sowards H.F.G., Waterworth P.M. Successful treatment of a case of *Proteus* septicaemia. Br Med J 1962; 2: 1101 -1102.
4. Barber M. Drug combinations in antibacterial chemotherapy. Proc Roy Soc Med 1965;58:990-995.
5. Quesnel L.B., Handley P.S. Synergism between polymyxins, polysorbate and antimetabolites of folic acid synthesis, and a paper disc technique for routine testing for synergism. Microbios 1974; 10: 199-210.
6. Rosenblatt J.E., Stewart P.R. Combined activity of sulfamethoxazole, trimethoprim and polymyxin B against Gram-negative bacilli. Antimicrob Ag Chemother 1974; 6(1):84-92.