

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS

Comprimés ^{Pr}TEVA-TRIMEL

Comprimés ^{Pr}TEVA-TRIMEL DS

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprime

Suspension orale ^{Pr}TEVA-TRIMEL

suspension orale de sulfaméthoxazole et de triméthoprime

Antibactérien

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 2 février 2018

N° de contrôle de la présentation :

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

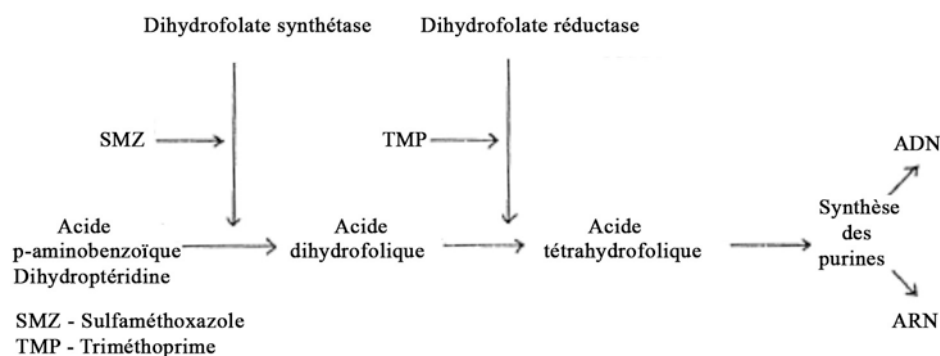
Comprimés et suspension orale ^{Pr}TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprimine)

Antibactérien

Pharmacologie clinique

TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprimine) est un agent antibactérien qui possède un spectre d'action étendu. En effet, cet agent contient deux composés actifs antibactériens – le sulfaméthoxazole et le triméthoprimine – qui agissent de manière synergique chez plusieurs espèces de bactéries (figure 1).

Figure 1



Le sulfaméthoxazole et le triméthoprimine agissent sur la biosynthèse des acides nucléiques de manière séquentielle, en deux étapes successives. *Primo*, le triméthoprimine est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, l'enzyme responsable de la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, processus biochimique essentiel à la synthèse des coenzymes foliques intervenant dans la biosynthèse de la thymine, des purines, de la sérine et de la méthionine. *Secundo*, le sulfaméthoxazole fait concurrence à l'acide para-aminobenzoïque, exerçant ainsi son activité antibactérienne.

Chez la plupart des bactéries pathogènes, les besoins en acide dihydrofolique sont comblés par synthèse à partir de l'acide para-aminobenzoïque, de la ptéridine et de l'acide glutamique. Chez

les animaux par contre, l'apport en acide folique ne repose pas sur la synthèse intracellulaire mais plutôt sur des sources exogènes.

Dans les circonstances habituelles, cette voie de la biosynthèse des acides nucléiques n'est pas totalement bloquée par l'administration de sulfaméthoxazole ou de triméthoprimé seuls, chacun causant cependant une réduction suffisante de la synthèse des coenzymes foliques pour avoir une action bactériostatique. Par contre, lorsqu'ils agissent ensemble, le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé produisent des effets qui se superposent, ce qui entraîne une inhibition complète de la synthèse des acides nucléiques et donc la mort du microorganisme. L'action combinée des deux agents permet donc de réduire la CMI (concentration minimale inhibitrice) de chacun d'eux (synergisme) et de faire en sorte que l'effet obtenu soit bactéricide plutôt que bactériostatique.

L'activité du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé dépend donc de la capacité de chacun de ces agents à perturber le métabolisme des folates bactérien; toutefois, pour que ces deux agents puissent être utilisés en thérapeutique humaine, ils ne doivent pas affecter celui de l'hôte. Or comme le sulfaméthoxazole n'entrave que la synthèse *de novo* de l'acide dihydrofolique par les bactéries, il n'affecte pas le métabolisme des folates chez les animaux. En ce qui a trait au triméthoprimé toutefois, étant donné que les folates doivent, chez les animaux comme chez les bactéries, être réduits par la dihydrofolate réductase pour devenir actifs, cet agent pourrait théoriquement perturber le métabolisme des folates chez les mammifères. Mais le triméthoprimé possède une faible toxicité chez les animaux et une toxicité élevée chez les bactéries; c'est pourquoi il a été spécialement choisi parmi d'autres inhibiteurs semblables du métabolisme des folates. Depuis, on a montré que la toxicité différentielle du triméthoprimé est due au fait que cet agent possède une activité quelque 40 000 fois plus élevée pour la dihydrofolate réductase bactérienne que pour l'enzyme mammalienne correspondante.

Indications et utilisation clinique

TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprimé) s'est révélé efficace dans le traitement des infections dues aux microorganismes à Gram positif ou négatif suivants :

Microorganismes à Gram négatif

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Escherichia coli

Klebsiella

Enterobacter (Aerobacter) aerogenes

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Salmonella

Shigella

Vibrio cholerae

Microorganismes à Gram positif

Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Staphylococcus albus
Staphylococcus aureus
Diplococcus pneumoniae

Autres microorganismes

Brucella melitensis
Nocardia asteroides
Nocardia brasiliensis
Paracoccidoides brasiliensis
Pneumocystis jiroveci
Streptomyces somaliensis

Le choix du traitement doit si possible reposer sur des épreuves de sensibilité, qui devraient être répétées en cas d'échec thérapeutique, de récurrence ou de rechute précoce.

TEVA-TRIMEL peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par une souche sensible des microorganismes susmentionnés.

Infections des voies urinaires

On recommande de traiter les épisodes initiaux d'infections non compliquées des voies urinaires en administrant un seul agent antibactérien efficace plutôt qu'une combinaison d'agents.

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures

Traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique.

TEVA-TRIMEL est également indiqué pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les nourrissons et les enfants ayant un diagnostic positif, en particulier s'ils sont immunodéprimés.

Infections des voies digestives

Traitement du choléra, comme adjuvant à la rééquilibration hydro-électrolytique dans les cas où le microorganisme s'est révélé sensible *in vitro*.

Autres infections

Brucellose (traitement de deuxième intention), en association avec de la gentamicine ou de la rifampicine.

TEVA-TRIMEL n'est pas indiqué pour le traitement des infections associées à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma*, ni pour celui des infections virales.

L'utilisation de cet agent dans le traitement des infections streptococciques n'a pas encore été entièrement évaluée.

Afin de réduire l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité de TEVA-TRIMEL/TEVA TRIMEL DS et d'autres antibactériens, TEVA-TRIMEL/TEVA TRIMEL DS ne doit être employé que pour le traitement d'infections causées par des bactéries dont la sensibilité est prouvée ou quasi certaine.

Si elles sont disponibles, les données sur la culture et la sensibilité de l'agent causal doivent être prises en considération dans le choix de l'antibactérien ou la modification de l'antibiothérapie. En l'absence de telles données, le choix d'un traitement empirique peut s'appuyer en partie sur l'épidémiologie et le profil de sensibilité locaux.

Contre-indications

TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprime) est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue, **notamment ceux ayant des antécédents de thrombocytopénie immune d'origine médicamenteuse, en association avec** le triméthoprime ou les sulfamides, de même que le cotrimoxazole ou tout autre ingrédient contenu dans la préparation, ainsi que chez les patients souffrant d'anémie mégaloblastique documentée causée par une carence en folates, chez les patients qui présentent des signes de lésions marquées du parenchyme hépatique ou encore chez ceux qui sont atteints de dyscrasie sanguine.

TEVA-TRIMEL est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée chez qui il n'est pas possible d'effectuer des dosages sériques répétés (voir également **Précautions**).

TEVA-TRIMEL est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, car les sulfamides, traversant le placenta et se retrouvant aussi dans le lait maternel, peuvent causer un ictère nucléaire.

TEVA-TRIMEL est contre-indiqué chez les nourrissons de moins de deux mois.

Mises en garde

De rares décès, consécutifs à une réaction grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique ou d'autres formes de dyscrasie sanguine ainsi que l'hypersensibilité des voies respiratoires, ont été associés à l'administration de sulfamides ou de TEVA-TRIMEL.

Avec l'emploi du sulfaméthoxazole-triméthoprime, on a signalé une thrombocytopénie immune pouvant menacer le pronostic vital et, dans de rares cas, pouvant entraîner le décès.

L'administration de TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprime) doit être interrompue dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre effet secondaire.

L'apparition de manifestations cliniques telles qu'une éruption cutanée, le mal de gorge, la fièvre, l'arthralgie, la toux, l'essoufflement, la pâleur, le purpura ou l'ictère peut être un signe avant-coureur de réaction grave. La toux, l'essoufflement et/ou la présence d'infiltrats pulmonaires peuvent être des signes d'hypersensibilité pulmonaire aux sulfamides, une manifestation qui, bien que rare, peut être mortelle. Dans de rares cas, une réaction plus grave peut faire suite à une éruption cutanée, par exemple un syndrome de Stevens-Johnson, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, une nécrose hépatique ou de graves troubles sanguins. On doit donc effectuer de fréquentes numérations globulaires complètes chez tout patient recevant des sulfamides.

TEVA-TRIMEL ne doit pas être utilisé pour traiter la pharyngite streptococcique. En effet, selon certaines études cliniques, la fréquence d'échec thérapeutique chez les patients souffrant de pharyngo-amygdalite causée par des streptocoques β -hémolytiques du groupe A est plus élevée en cas de traitement par TEVA-TRIMEL que par une pénicilline, ce dont témoigne le fait que l'agent n'arrive pas à éradiquer ce microorganisme de la région amygdalopharyngée.

Sensibilité/Résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

Prescrire TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Précautions

Généralités

TEVA-TRIMEL doit être utilisé uniquement si, de l'avis du médecin, les avantages du traitement l'emportent sur les risques possibles; l'administration d'un agent antibactérien efficace en monothérapie devrait d'abord être envisagée.

Le clinicien ne doit pas oublier que le traitement de premier recours de tout patient souffrant de troubles diarrhéiques consiste à assurer une hydratation adéquate en tout temps.

TEVA-TRIMEL doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, de carence potentielle en folates (p. ex. patients âgés, alcooliques invétérés, patients atteints d'arthrite rhumatoïde, patients recevant des anticonvulsivants, patients souffrant du syndrome de malabsorption ou de malnutrition), d'allergie grave ou d'asthme bronchique. En raison de la perturbation possible du métabolisme des folates, des numérations globulaires fréquentes doivent être effectuées chez ces patients, de même que chez ceux qui suivent un traitement au long cours. Dans certains cas spécifiques où des variations hématologiques

témoignaient d'une telle perturbation, l'administration d'acide folinique a permis de corriger le problème.

L'administration de suppléments de folates doit être envisagée chez les patients qui reçoivent de fortes doses de TEVA-TRIMEL pendant une période prolongée (voir **Effets indésirables**).

Une hémolyse peut survenir chez les patients atteints de carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Cette réaction est souvent associée à la dose.

L'administration de TEVA-TRIMEL doit être évitée chez les patients que l'on sait être exposés à la porphyrie aiguë ou qui pourraient l'être. En effet, et le triméthoprime, et les sulfamides (mais non pas le sulfaméthoxazole en particulier) ont été associés à des cas cliniques d'exacerbation de cette affection.

Il faut également faire preuve de prudence si l'on administre du triméthoprime à un patient exposé à l'hyperkaliémie ou à l'hyponatrémie. Le cas échéant, on doit surveiller de près les concentrations sériques de sodium et de potassium, de même que la fonction rénale, dont l'état dictera l'ajustement posologique (voir **Précautions**, Insuffisance rénale et **Posologie et administration**).

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont les suivants : posologie de triméthoprime élevée (20 mg/kg/j), insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 1,2$ mg/dL), hypoaldostéronisme, âge avancé, potassium alimentaire et autres médicaments qui perturbent l'élimination du potassium. Le mécanisme probable de cette hyperkaliémie serait que le triméthoprime inhibe les canaux sodiques du néphron distal, un peu comme le fait l'amiloride, diurétique d'épargne potassique.

L'hyperkaliémie est habituellement réversible une fois interrompue l'administration du triméthoprime. En cas d'hyperkaliémie due à TEVA-TRIMEL, interrompre l'administration du médicament et administrer un traitement hypokalémiant standard.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime ne doit pas être administrée chez les patients souffrant de troubles hématologiques graves, sauf si le malade demeure sous étroite surveillance (voir **Effets indésirables**).

L'inhibition fonctionnelle de la sécrétion tubulaire rénale de créatinine peut faire croire à tort que le taux de clairance de la créatinine a diminué.

TEVA-TRIMEL peut perturber les résultats de l'exploration fonctionnelle de la thyroïde, mais la portée clinique de cet effet est probablement négligeable ou nulle.

On doit garder à l'esprit la possibilité de surinfection par un microorganisme résistant au médicament.

Les patients sous sulfaméthoxazole-triméthoprime doivent avoir un débit urinaire satisfaisant en tout temps. En effet, si les cas de cristallurie *in vivo* sont rares, la formation de cristaux de

sulfamide a été observée dans des échantillons urinaires refroidis, prélevés chez des patients sous traitement. Le risque de cristallurie est plus élevé chez les patients atteints d'hypoalbuminurie.

Appareil digestif

Infections associées à *Clostridium difficile* (CDAD)

Des infections associées à *Clostridium difficile* (CDAD) ont été signalées par suite de l'utilisation de plusieurs agents antibactériens, y compris le sulfaméthoxazole-triméthoprim. La gravité des CDAD peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon par suite de la prise de tout agent antibactérien. Selon certains comptes rendus, la CDAD survient dans les deux mois suivant l'administration d'agents antibactériens.

L'administration d'agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *C. difficile*, microorganisme qui produit les toxines A et B, susceptibles de contribuer aux CDAD. Les CDAD peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes et peuvent se révéler rebelles aux traitements antimicrobiens.

En cas de diagnostic possible ou confirmé de CDAD, prendre immédiatement des mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins répondent habituellement à l'interruption d'agents antibactériens non dirigés contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou plus graves, on doit songer à administrer des liquides et des électrolytes, un supplément de protéines ainsi qu'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. Comme une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves, on doit en évaluer la pertinence si l'état clinique du patient l'exige (voir **Effets indésirables**).

Insuffisance rénale

Afin d'éviter que le triméthoprim ne s'accumule dans le sang, on recommande de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux, ou encore d'espacer les doses (voir **Posologie et administration**). Étant donné que le triméthoprim se diffuse surtout sous forme non ionisée au niveau rénal, son excrétion diminue au fur et à mesure que l'insuffisance rénale progresse. Les concentrations sériques de triméthoprim doivent être mesurées chez ces patients. Afin d'éviter que l'insuffisance rénale ne devienne permanente, TEVA-TRIMEL ne doit pas être utilisé si le taux de créatinine sérique dépasse 2 mg par 100 mL.

Emploi chez les personnes âgées

Le risque d'effets secondaires graves peut être plus élevé chez les patients âgés, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de complication, p. ex. une insuffisance rénale ou hépatique, ou les deux, ou encore la prise concomitante d'autres médicaments. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment chez les personnes âgées sont les réactions cutanées graves, la dépression médullaire généralisée (voir **Mises en garde** et **Effets indésirables**) ou encore une diminution spécifique des plaquettes (avec ou sans purpura). Une

augmentation de la fréquence de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, a été signalée chez les personnes âgées qui reçoivent des diurétiques en concomitance, des thiazides surtout. La posologie doit être ajustée avec soin chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale (voir **Posologie et administration**).

On recommande de surveiller étroitement les patients âgés qui reçoivent du sulfaméthoxazole-triméthoprime, car ces personnes sont davantage exposées à l'hyperkaliémie et à l'hyponatrémie. Pour la même raison, la même prudence s'impose dans le cas de tout patient qui reçoit de fortes doses.

Il faut exercer une surveillance particulière pendant le traitement des personnes âgées ou des patients que l'on soupçonne de présenter une carence en folates; l'administration d'un supplément de folates doit d'ailleurs être envisagée chez ces patients.

Emploi chez les enfants

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime n'est pas recommandé chez les patients de moins de deux mois (voir **Contre-indications**).

Emploi durant la grossesse

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime traversent le placenta et leur innocuité durant la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain. Le triméthoprime est un antagoniste des folates et, dans les études menées chez les animaux, les deux agents ont causé des anomalies fœtales. Il a par ailleurs été rapporté qu'en doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, l'administration de sulfaméthoxazole-triméthoprime chez le rat entraîne diverses anomalies fœtales typiques de l'inhibition des folates, dont la fente palatine. L'administration de folates alimentaires a permis de prévenir ces effets du triméthoprime. Chez le lapin, des pertes fœtales ont été observées chez les animaux ayant reçu des doses de triméthoprime supérieures aux doses employées en thérapeutique humaine. Des études cas-témoins ont montré qu'il peut y avoir une association entre l'exposition à des antagonistes des folates et la survenue d'anomalies congénitales chez l'être humain. La combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime doit donc être évitée durant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre, à moins que les effets potentiels pour la mère ne surpassent les risques possibles pour le fœtus. En cas d'utilisation durant la grossesse, considérer l'administration de folates supplémentaires.

Le sulfaméthoxazole dispute à la bilirubine les sites de liaison à l'albumine plasmatique. Or comme les médicaments administrés à la mère demeurent présents pendant plusieurs jours et à des niveaux assez importants dans le plasma du nouveau-né, l'administration de sulfaméthoxazole-triméthoprime à la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement comporte un risque de précipitation ou d'exacerbation d'une hyperbilirubinémie néonatale, ainsi qu'un risque théorique d'ictère nucléaire. Chez les nourrissons exposés à l'hyperbilirubinémie en raison, par exemple, d'une naissance prématurée ou d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, ce risque théorique est particulièrement important à considérer.

Emploi durant l'allaitement

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole étant excrétés dans le lait maternel, l'administration de ces agents doit être évitée en fin de grossesse ainsi que durant l'allaitement si la mère ou le nourrisson souffrent d'hyperbilirubinémie ou y sont particulièrement exposés. Ce médicament doit en outre être évité chez les nourrissons de moins de 8 semaines, car ceux-ci sont prédisposés à l'hyperbilirubinémie.

Affections et états particuliers

Traitement et prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA)

La fréquence d'effets indésirables — éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité graves, fièvre, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie et hausse des transaminases surtout — consécutifs à l'emploi du sulfaméthoxazole-triméthoprime pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPJ) est nettement plus élevée chez les sidatiques que chez les patients qui ne le sont pas. En cas de dépression médullaire symptomatique, administrer du folinate de calcium (5-10 mg/j) à titre de suppléments. Il semble que la fréquence des cas d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie causée par le sulfaméthoxazole-triméthoprime soit plus élevée chez les sidatiques que chez les autres patients. Les effets indésirables sont généralement moins prononcés chez les patients qui reçoivent le sulfaméthoxazole-triméthoprime à titre prophylactique. Le fait qu'un sidatique ait des antécédents d'intolérance légère au sulfaméthoxazole-triméthoprime ne signifie pas nécessairement que le médicament ne sera pas toléré dans le cadre d'une prophylaxie secondaire subséquente. Toutefois, en cas d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'effet indésirable, le traitement par le sulfaméthoxazole-triméthoprime doit être réévalué (voir **Mises en garde**). Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des porteurs du VIH qui recevaient du sulfaméthoxazole-triméthoprime pour la prophylaxie ou le traitement de la PPJ. Dans certains cas, la rhabdomyolyse a entraîné une insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une hémodialyse d'urgence.

De graves réactions d'hypersensibilité ont également été signalées chez des patients infectés par le VIH après une seconde exposition au sulfaméthoxazole-triméthoprime, laquelle a parfois eu lieu plusieurs jours après la première dose. L'administration concomitante de diphenhydramine par voie intraveineuse peut permettre une perfusion continue.

L'administration concomitante de leucovorine et de sulfaméthoxazole-triméthoprime dans le traitement aigu de la PPJ chez des patients infectés par le VIH a été associée à une augmentation du taux d'échecs thérapeutiques et de morbidité dans une étude contrôlée par placebo.

Patients atteints de phénylcétonurie

Le triméthoprime altère le métabolisme de la phénylalanine, mais s'ils suivent un régime alimentaire privatif approprié, les patients qui souffrent de phénylcétonurie ne sont pas affectés par cette interaction.

Interactions médicament-aliments

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui ont un régime alimentaire riche en potassium.

Interactions médicament-médicament

Une hausse de la fréquence des cas de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, a été signalée chez les patients âgés recevant des diurétiques en concomitance avec le sulfaméthoxazole-triméthoprimine, principalement des thiazides.

Quelques comptes rendus isolés laissent croire qu'une anémie mégalo-blastique pourrait survenir en cas d'administration concomitante de sulfaméthoxazole-triméthoprimine chez les patients qui prennent plus de 25 mg de pyriméthamine par semaine.

Dans certaines situations, l'administration concomitante de sulfaméthoxazole-triméthoprimine chez les patients sous zidovudine peut augmenter le risque d'effets indésirables hématologiques dus à l'antibactérien. Si un traitement concomitant s'avère nécessaire, songer à surveiller les paramètres hématologiques.

En raison de son contenu en triméthoprimine, l'administration de TEVA-TRIMEL (160 mg/180 mg) entraîne une hausse de 40 % de l'exposition à la lamivudine. Cette dernière, par contre, n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprimine, non plus que sur celle du sulfaméthoxazole.

On a signalé que le sulfaméthoxazole-triméthoprimine peut prolonger le temps de Quick chez les patients sous anticoagulothérapie par la warfarine. Cette interaction doit donc être gardée à l'esprit si l'on doit administrer du sulfaméthoxazole-triméthoprimine à un patient qui est déjà sous anticoagulothérapie, et, en cas d'administration concomitante, le temps de coagulation doit être réévalué.

Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine peut inhiber le métabolisme hépatique de la phénytoïne. Administré en doses couramment utilisées en clinique, le sulfaméthoxazole-triméthoprimine a en effet augmenté la demi-vie de la phénytoïne de 39 % et réduit sa clairance métabolique de 27 %. Par conséquent, si ces deux agents doivent être administrés en concomitance, on doit demeurer alerte, car les effets de la phénytoïne pourraient être trop prononcés. On recommande par ailleurs de surveiller l'état du patient de près et de mesurer ses concentrations sériques de phénytoïne.

Les sulfamides peuvent également déplacer le méthotrexate des sites de liaison aux protéines plasmatiques, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de méthotrexate libre. En pareil cas, envisager l'administration d'un supplément de folates.

Envisager également l'administration de folates supplémentaires chez tout patient qui reçoit déjà un inhibiteur du métabolisme des folates et chez qui on considère l'administration de sulfaméthoxazole-triméthoprimine comme appropriée.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine a été observée chez un certain nombre de patients âgés ayant reçu du triméthoprime en concomitance.

Il faut se montrer prudent lorsqu'on administre du sulfaméthoxazole-triméthoprime à un patient qui prend un ou plusieurs autres médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie, quel que soit l'agent en question.

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez des patients ayant reçu du sulfaméthoxazole, du triméthoprime ainsi que de la cyclosporine après une transplantation rénale. Une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire rénale peut se produire lorsqu'on administre du triméthoprime en concomitance avec des médicaments chargés positivement à pH physiologique et partiellement excrétés par ce processus (p. ex. le procainamide et l'amantadine), ce qui peut donner lieu à une augmentation de la concentration plasmatique de l'un ou des deux agents.

Il est peu fréquent qu'on observe une interaction avec les sulfonylurées hypoglycémiantes, mais des cas de potentialisation ont été signalés.

L'administration conjointe de rifampine, de sulfaméthoxazole et de triméthoprime se solde par une diminution de la demi-vie du triméthoprime après une période d'environ une semaine. On ne croit pas que ce phénomène ait une portée clinique importante.

Le triméthoprime étant un inhibiteur du CYP2C8, une interaction peut se produire avec les autres médicaments dont le métabolisme dépend principalement de cette isoforme du cytochrome P₄₅₀. De même, une interaction peut survenir entre les agents métabolisés principalement par le CYP2C9, le sulfaméthoxazole étant un inhibiteur de cette isoforme du cytochrome P₄₅₀.

Épreuves de laboratoire

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime, et plus particulièrement le triméthoprime, peuvent perturber le dosage du méthotrexate sérique par la technique de liaison compétitive aux protéines lorsque la protéine de liaison utilisée est une dihydrofolate réductase bactérienne. Aucune interférence n'a cependant lieu dans le cas du dosage radio-immunologique.

La présence de sulfaméthoxazole et de triméthoprime peut également perturber le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé (picrate alcalin), entraînant une surestimation de 10 % dans l'intervalle des valeurs normales.

Renseignements pour le patient

On doit avertir le patient de boire suffisamment, afin de prévenir la cristallurie et la formation de pierres. Le patient doit pour sa part informer le médecin de la composition de son régime alimentaire et de la prise, le cas échéant, de suppléments.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hyperkaliémie, l'anorexie, la prolifération candidosique, les céphalées, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et les réactions allergiques (telles qu'éruptions cutanées et urticaire). DE RARES DÉCÈS, CONSÉCUTIFS À UNE RÉACTION GRAVE, COMME LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON, L'ÉRYTHRODERMIE BULLEUSE AVEC ÉPIDERMOLYSE (SYNDROME DE LYELL), LA NÉCROSE HÉPATIQUE FULMINANTE, L'AGRANULOCYTOSE, L'ANÉMIE APLASIQUE OU D'AUTRES FORMES DE DYSCRASIE SANGUINE AINSI QUE L'HYPERSENSIBILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES, ONT ÉTÉ ASSOCIÉS À L'ADMINISTRATION DE SULFAMIDES OU DE TEVA-TRIMEL (voir **Mises en garde**).

Généraux

Faiblesse, fatigue, insomnie, troubles de la vue, alopécie, épistaxis, thrombophlébite locale au point d'injection, œdème. La prolifération candidosique est fréquente.

Réactions allergiques

Syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), anaphylaxie, myocardite allergique, érythème polymorphe, toxicodermie, dermatite exfoliative, œdème de Quincke, fièvre médicamenteuse, frissons, vascularite allergique ressemblant au purpura de Henoch-Schönlein, maladie du sérum, syndrome évoquant la maladie du sérum, réactions allergiques généralisées, éruptions cutanées généralisées, éruption médicamenteuse fixe, photosensibilité, prurit, urticaire et exanthème. Ont en outre été signalés la périartérite noueuse, le lupus érythémateux disséminé ainsi que des réactions anaphylactoïdes (transpiration et collapsus).

Appareil cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QT.

Système endocrinien et métabolisme

Les sulfamides possèdent une structure chimique semblable à celle de certaines substances goitrigènes, de certains diurétiques (acétazolamide et thiazides) et de certains hypoglycémisants oraux. Par conséquent, une sensibilité croisée peut exister entre ces agents. De rares cas de diurèse et d'hypoglycémie ont été observés chez des patients ayant reçu des sulfamides.

Anorexie, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie (voir également **Précautions**).

Appareil digestif

Entérocolite pseudomembraneuse, pancréatite, stomatite, glossite, xérostomie, nausées, vomissements, pyrosis, intolérance gastrique ou gastro-entérite, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhée.

Appareil génito-urinaire

Altération de la fonction rénale (signalée parfois sous le terme « insuffisance rénale »), néphrite interstitielle, modification de la fonction rénale (indiquée par une hausse anormale de l'azote uréique du sang, de l'azote sanguin non protéique, de la créatinine sérique ou par une

protéinurie), néphrose toxique avec oligurie ou anurie, cristallurie, hématurie, miction impérieuse, dysurie.

Sang

Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique, anémie aplasique et hémolytique, méthémoglobinémie, purpura, agranulocytose, hypoprothrombinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, dépression médullaire.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatite, y compris l'ictère cholestatique et la nécrose hépatique, jaunisse, élévation des transaminases sériques, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine.

Des modifications hépatiques, comprenant des décès, ont été documentées chez des patients à risque. L'ictère cholestatique et la nécrose hépatique peuvent être mortelles.

Appareil locomoteur

Arthralgie, rhabdomyolyse et myalgie.

Neurologie

Méningite aseptique, convulsions, névrite périphérique, ataxie, tremblements, vertiges, acouphène, céphalées.

La méningite aseptique s'est avérée rapidement réversible à l'arrêt du traitement, mais plusieurs cas de récurrence ont été observés chez des patients ayant été exposés de nouveau au sulfaméthoxazole-triméthoprime ou au triméthoprime seul.

Ophtalmologie

Uvéite.

Système nerveux

Hallucinations, dépression, apathie, nervosité, étourdissements.

Appareil respiratoire

Infiltrats pulmonaires, toux, essoufflement, dyspnée.

Symptômes et traitement du surdosage

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

Surdosage aigu

La quantité de TEVA-TRIMEL (sulfaméthoxazole et triméthoprime) qui, prise en une seule fois, est soit associée à des symptômes de surdosage, soit susceptible de menacer le pronostic vital, n'a pas été déterminée. Les signes et symptômes de surdosage signalés avec les sulfamides comprennent l'anorexie, la colique, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la

céphalée, la somnolence et la perte de conscience. Hyperthermie, hématurie et cristallurie peuvent également être observées. Dyscrasies sanguines et ictère sont des manifestations tardives possibles du surdosage. Les signes de surdosage aigu de triméthoprime comprennent les nausées, les vomissements, les étourdissements, la céphalée, la dépression mentale, la confusion et la dépression médullaire.

Les principes généraux du traitement du surdosage consistent entre autres à forcer l'ingestion de liquides par voie orale et à administrer des liquides par voie intraveineuse si le débit urinaire est faible et que la fonction rénale est normale. L'acidification de l'urine augmente l'excrétion rénale du triméthoprime. L'induction de la diurèse, conjuguée à l'alcalinisation de l'urine, augmente l'excrétion du sulfaméthoxazole. L'alcalinisation réduit cependant le taux d'excrétion du triméthoprime. On doit surveiller l'état du patient et effectuer des numérations globulaires ainsi que des analyses sanguines appropriées, dont l'analyse des électrolytes. En cas de dyscrasie sanguine ou d'ictère grave, amorcer un traitement spécifique de ces complications. La dialyse péritonéale n'est pas efficace et l'hémodialyse n'est que modérément efficace pour éliminer le triméthoprime et le sulfaméthoxazole.

Il n'existe pas d'antidote connu contre l'intoxication par les sulfamides; cependant, l'administration intramusculaire de 3 à 6 mg de folinate calcique (leucovorine) pendant 5 à 7 jours est un antidote efficace contre les effets indésirables du triméthoprime qui affectent le système hématopoïétique.

Chronique

L'emploi de TEVA-TRIMEL en fortes doses et(ou) pendant une période prolongée peut causer de la confusion ainsi qu'une dépression médullaire se manifestant par une thrombocytopenie, une leucopénie et(ou) une anémie mégaloblastique. Si des signes de dépression médullaire sont observés, administrer de la leucovorine au patient; certains chercheurs recommandent 5 à 15 mg de leucovorine.

Posologie et administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Dose standard : Deux comprimés TEVA-TRIMEL ou un comprimé TEVA-TRIMEL DS deux fois par jour (toutes les 12 heures)

Dose minimale et posologie pour le traitement prolongé : Un comprimé TEVA-TRIMEL deux fois par jour (toutes les 12 heures)

Dose maximale

Infections graves : Trois comprimés TEVA-TRIMEL deux fois par

	jour (toutes les 12 heures)
Gonorrhée (non compliquée) :	Deux comprimés TEVA-TRIMEL ou un comprimé TEVA-TRIMEL DS quatre fois par jour (toutes les 6 heures) pendant deux jours
<u>Enfants de 6 à 12 ans :</u>	Un demi à un comprimé TEVA-TRIMEL ou 5 à 10 mL de suspension pour enfants deux fois par jour (toutes les 12 heures)
<u>Enfants de 2 à 5 ans :</u>	2,5 à 5 mL de suspension pour enfants deux fois par jour
<u>Enfants de moins de 2 ans :</u>	2,5 mL de suspension pour enfants deux fois par jour

(Ne pas employer les comprimés TEVA-TRIMEL DS chez les enfants de moins de 12 ans). Chez les enfants, cette posologie correspond à une dose approximative de 6 mg/kg/j de triméthoprim, plus 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole, fractionnés en 2 doses égales.

Administration

Le traitement des infections aiguës doit durer au moins 5 jours ou jusqu'à ce que le patient demeure asymptomatique pendant au moins 48 heures. Envisager de réduire la posologie si le médicament doit être administré pendant une période prolongée.

Pour le traitement des infections aiguës des voies urinaires, administrer deux comprimés TEVA-TRIMEL (ou un comprimé TEVA-TRIMEL DS) deux fois par jour jusqu'à ce que l'urine devienne stérile. On peut administrer un comprimé TEVA-TRIMEL deux fois par jour pour éviter les récurrences chez les patients qui ont des antécédents de réinfection chronique. La stérilité de l'urine doit être réévaluée 2 à 4 semaines après la fin du traitement.

Il est important que la concentration demeure élevée dans les expectorations lors du traitement des infections pulmonaires, et donc que la posologie soit adéquate. L'administration de doses standard de sulfaméthoxazole-triméthoprim (2 comprimés TEVA-TRIMEL ou 1 comprimé TEVA-TRIMEL DS deux fois par jour) dans le traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique a donné des résultats satisfaisants dans la plupart des essais, mais dans un autre essai, dont les patients étaient atteints d'une affection plus avancée, l'utilisation d'une dose équivalant à 3 comprimés TEVA-TRIMEL deux fois par jour a donné de bien meilleurs résultats. Poursuivre l'administration du médicament pendant encore deux jours une fois éradiquées les expectorations purulentes. L'administration d'un seul comprimé TEVA-TRIMEL deux fois par jour peut être suffisante pour prévenir les récurrences chez les patients souffrant d'infection pulmonaire chronique, mais chez certains patients, il peut être nécessaire d'employer la posologie standard (deux comprimés TEVA-TRIMEL ou un comprimé TEVA-TRIMEL DS deux fois par jour).

Pour le traitement de la salmonellose aiguë, administrer deux comprimés TEVA-TRIMEL ou un

comprimé TEVA-TRIMEL DS deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à au moins 7 jours après la disparition des signes de fièvre. Chez les porteurs, administrer un comprimé TEVA-TRIMEL deux fois par jour jusqu'à ce que la culture répétée des selles donne des résultats négatifs.

TEVA-TRIMEL n'est pas recommandé pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez qui le taux de créatinine sérique dépasse 2 mg/100 mL.

Composition

Comprimés TEVA-TRIMEL : Chaque comprimé contient 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, glycérine, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Comprimés TEVA-TRIMEL DS : Chaque comprimé contient 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprim, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, glycérine, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Suspension orale TEVA-TRIMEL : Cinq millilitres de suspension orale contiennent 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprim, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme de cerise, chlorure de sodium, cyclamate de sodium, méthylhydroxybenzoate de sodium, polysorbate 80, propylhydroxybenzoate de sodium, sorbitol et tragacanth.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver les comprimés TEVA-TRIMEL entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conserver la suspension orale TEVA-TRIMEL à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 30 °C.

Présentation des formes pharmaceutiques

Comprimés TEVA-TRIMEL

Comprimés blancs, ronds et biconvexes; **N** gravé sur un côté, uni sur l'autre.

80

Chaque comprimé rainuré convexe blanc de ½ po renferme 80 mg de triméthoprim et 400 mg de sulfaméthoxazole. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés. Offert aussi en boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

Comprimés TEVA-TRIMEL DS

Comprimés blancs de forme ovale et biconvexes; **N | 160** gravé sur un côté, uni sur l'autre.

Chaque comprimé rainuré blanc de forme ovale à teneur double renferme 160 mg de triméthoprim et 800 mg de sulfaméthoxazole. Flacons de 100 et 500 comprimés. Offert aussi en

boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

Suspension orale TEVA-TRIMEL

Cinq millilitres de suspension orale rose pâle à l'arôme de cerise contiennent 40 mg de triméthoprimine et 200 mg de sulfaméthoxazole. Flacons de 100 mL et de 400 mL.

Renseignements pharmaceutiques

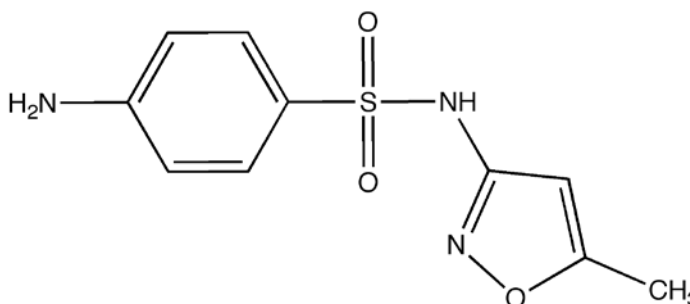
Substance médicamenteuse

TEVA-TRIMEL contient deux ingrédients actifs — le triméthoprime et le sulfaméthoxazole — dans un rapport de 1:5.

Dénomination courante : Sulfaméthoxazole

Dénomination systématique : N¹-(5-méthyl-3-isoxazoly)ulfanilamide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₁N₃O₃S

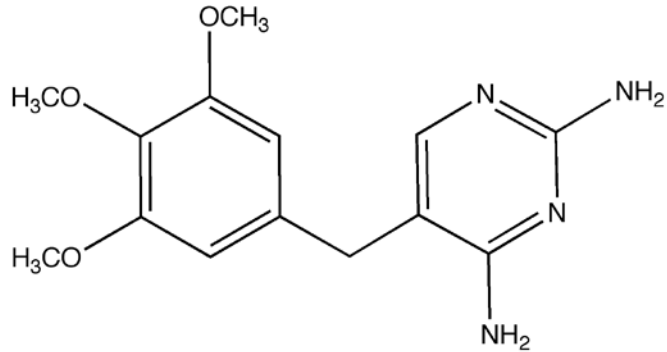
Masse moléculaire : 253,31

Description : Le sulfaméthoxazole est un composé cristallin blanc à blanc cassé pratiquement inodore dont le point de fusion est de 167 °C.

Dénomination courante : Triméthoprime

Dénomination systématique : 2,4-diamino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₁₈N₄O₃

Masse moléculaire : 290,32

Description : Le triméthoprime est une poudre cristalline amère de couleur blanche à crème. Son point de fusion est de 119 °C à 203 °C et sa solubilité aqueuse est de 0,4 mg/mL.

Essais cliniques

Études de biodisponibilité comparative

A) Comprimés de sulfaméthoxazole-triméthoprime

Une étude croisée destinée à comparer la biodisponibilité des comprimés TEVA-TRIMEL à celle des comprimés SEPTRA (Burroughs-Wellcome) a été menée chez douze volontaires de sexe masculin en bonne santé. Six sujets ont reçu trois comprimés TEVA-TRIMEL (soit 1200 mg de sulfaméthoxazole et 240 mg de triméthoprime) et six autres ont reçu 3 comprimés SEPTRA (soit 1200 mg de sulfaméthoxazole et 240 mg de triméthoprime également) avec 200 mL d'eau. Tous les sujets étaient à jeun depuis 8 heures avant l'administration des médicaments et le sont demeurés pendant 4 heures après. Des prélèvements sanguins ont été effectués à $t = 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 8,0, 12,0$ et 24 h après l'administration des médicaments. Sept jours plus tard, chaque sujet a reçu l'autre agent, conformément à la méthodologie standard des essais croisés.

Le tableau ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques, calculés d'après les résultats de cette étude.

Paramètre	TEVA-TRIMEL		Septra	
	SMZ*	TMP*	SMZ*	TMP*
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	944,5	21,7	973,4	21,3
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	73,2	1,89	74,5	1,96
t_{max} (h)	2,3	2,0	2,5	1,7
$t_{1/2}$ (h)	10,5	11,5	10,8	9,5
k_{el} (h^{-1})	0,07	0,07	0,07	0,08

*SMZ – Sulfaméthoxazole

*TMP – Triméthoprime

L'absorption totale du sulfaméthoxazole et du triméthoprime se situant à l'intérieur de la limite de $\pm 20\%$ d'après l'ASC, les deux produits sont équivalents.

B) Suspension orale de sulfaméthoxazole-triméthoprime (préparation pour enfants).

Une étude croisée destinée à établir la bioéquivalence de deux préparations de sulfaméthoxazole-triméthoprime pour enfants (suspension orale de 200 mg/40 mg par 5 mL) a été menée chez douze volontaires de sexe masculin en bonne santé. Chaque sujet a reçu 30 mL de suspension orale TEVA-TRIMEL (Teva Canada Limitée) ou 30 mL de Bactrim en suspension (Hoffman-LaRoche Limitée), ce qui représente 1200 mg de sulfaméthoxazole et 240 mg de triméthoprime.

Tous les sujets étaient à jeun depuis 8 heures avant l'administration des médicaments et le sont demeurés pendant 4 heures après. Des prélèvements sanguins ont été effectués à $t = 0$ (avant l'administration), 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 8,0, 12,0 et 24,0 h après l'administration des médicaments. Sept jours plus tard, chaque sujet a reçu l'autre agent, conformément à la méthodologie standard des essais croisés.

Le tableau ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques de chacun des constituants contenus dans la suspension TEVA-TRIMEL et la suspension Bactrim.

Paramètres pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole

Paramètre	TEVA-TRIMEL	Bactrim
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	708,29 ± 91,41	670,43 ± 93,93
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	65,48 ± 9,13	59,46 ± 9,65
t_{max} (h)	1,88 ± 1,03	2,21 ± 1,12
$t_{1/2}$ (h)	9,44 ± 1,01	9,32 ± 1,11
k_{el} (h^{-1})	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01

Paramètres pharmacocinétiques du triméthoprime

Paramètre	TEVA-TRIMEL	Bactrim
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	27,72 ± 4,12	26,24 ± 2,33
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2,22 ± 0,26	2,06 ± 0,29
t_{max} (h)	2,00 ± 0,52	2,13 ± 0,57
$t_{1/2}$ (h)	9,71 ± 1,88	9,84 ± 1,56
k_{el} (h^{-1})	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,01

Conclusion

L'analyse statistique (ANOVA) des données pharmacocinétiques figurant ci-dessus montre que la suspension orale TEVA-TRIMEL est bioéquivalente à la suspension orale Bactrim.

Dans le sang, le sulfaméthoxazole existe sous forme libre, sous forme conjuguée ainsi que lié aux protéines; le triméthoprime est présent sous forme libre, sous forme de métabolites ainsi que lié aux protéines. La forme considérée comme thérapeutiquement active est la forme libre.

Microbiologie

Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine possède une action bactéricide *in vitro* contre les microorganismes à Gram négatif et les microorganismes à Gram positif mentionnés dans le tableau III.

Activité *in vitro* : En général, le triméthoprimine est plus actif que le sulfaméthoxazole contre la plupart des espèces bactériennes (voir le tableau I). *Neisseria gonorrhœæ* et *Pseudomonas æruginosa* (qui est habituellement résistant à ces médicaments) constituent cependant une exception notable à cette règle.

Tableau I — Comparaison de l'activité *in vitro* du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole

	CMI (µg/mL)	
	Triméthoprimé	Sulfaméthoxazole
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,4	100 (± 25)
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	1	32 (± 16)
Type II	0,25	
<i>Streptococci viridans</i>	0,5	8
<i>Streptococcus faecalis</i>	4	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,2	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,4	4
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0,4	>100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	50	>100
<i>Clostridium perfringens</i>	250	>100
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10	>100
<i>Nocardia asteroides</i>	0,2	16 (± 8)
<i>Escherichia coli</i>	0,1	> 1000
<i>Citrobacter freundii</i>	0,5	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	8
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	3	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,4	3
<i>Salmonella typhi</i>	0,3	16
<i>Salmonella typhimurium</i>	0,4	10
<i>Shigella</i>	0,8	10
<i>Vibrio comma</i>	0,1	> 100
<i>Pasteurella septica</i>	0,12	4
<i>Hæmophilus influenzae</i>	3	10
<i>Bordetella pertussis</i>	4	4
<i>Moraxella lacunata</i>	1	32
<i>Proteus</i>	1	8
<i>Providencia B</i>	> 100	>50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	100
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	12	8 (± 2)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8	8
<i>Neisseria meningitidis</i>		8
		30
		25
		10
		1.6
		1,5

L'activité a été comparée sur une gélose nutritive Wellcome renfermant 5 % de sang de cheval lysé. Pour *Neisseria* et *Hæmophilus*, le milieu a été chauffé à 80 °C pendant cinq minutes, et dans le cas de *Mycobacterium tuberculosis*, on a utilisé le milieu Peizer et Schacter.

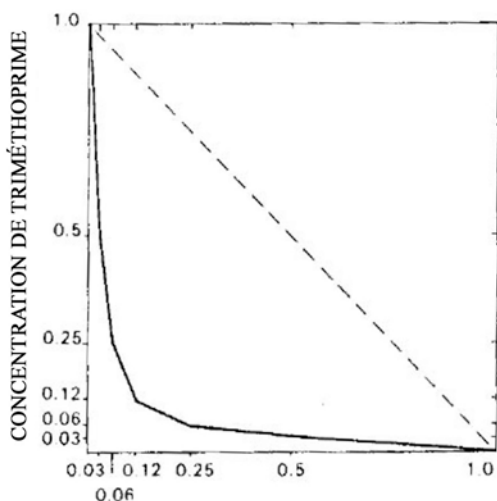
Démonstration de la synergie

On peut démontrer la synergie du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé *in vitro* en testant ces agents séparément d'abord, puis en association par la suite. Il y a preuve de synergie lorsqu'il y a présence d'au moins un des trois facteurs suivants :

1. réduction de la CMI de chacun des médicaments lorsque ceux-ci sont utilisés en association;
2. augmentation du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque contenant l'association;
3. augmentation de l'activité bactéricide lorsque les médicaments sont utilisés en association.

La réduction de la CMI varie en fonction du rapport des médicaments en présence. Il a été démontré que le rapport optimal, tel que mesuré par la réduction maximale de la CMI de chacun des composants, est celui où les composants se trouvent dans des proportions qui correspondent à leur CMI respective lorsqu'ils agissent séparément. Il importe cependant de souligner que la potentialisation des effets se manifeste sur une large gamme de rapports. C'est pourquoi même si l'un des médicaments se trouve en quantité excédentaire (et donc que la proportion de l'autre se retrouve bien en deçà du rapport optimal), il peut quand même y avoir synergie.

Figure 2



CONCENTRATION DE SULFAMÉTHOXAZOLE : Isobologramme montrant la synergie entre le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole. Concentrations requises pour inhiber de 50 % la prolifération bactérienne.

Étant donné que la sensibilité au triméthoprimé et au sulfaméthoxazole varie grandement d'un microorganisme à l'autre, le rapport optimal varie lui aussi et peut être différent pour chaque microorganisme. Comme le triméthoprimé est généralement 20 à 100 fois plus actif que le sulfaméthoxazole, la plupart des chercheurs qui ont évalué la sensibilité accrue des souches à l'égard de l'association médicamenteuse ont préféré utiliser un rapport fixe se rapprochant de l'optimum le plus probable.

Le rapport le plus souvent utilisé est de 1 : 20. Des exemples d'accroissement de l'activité sont présentés dans le tableau II.

Tableau II — Effet de l'association de 1 partie de triméthoprimé à 20 parties de sulfaméthoxazole sur la CMI

Microorganisme	CMI (µg/mL)			
	Sulfaméthoxazole		Triméthoprimé	
	Seul	En association	Seul	En association
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>100	1,0	1,0	0,050
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	30	2,0	2,0	0,100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,3	1,0	0,015
<i>Hæmophilus influenzae</i>	10	0,3	1,0	0,015
<i>Bordetella pertussis</i>	50	4,0	3,0	0,200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>100	4,0	1,0	0,200
<i>Klebsiella aerogenes</i>	>100	4,0	1,0	0,200
<i>Escherichia coli</i>	3	1,0	0,3	0,050
<i>Salmonella typhimurium</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Shigella sonnei</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Proteus vulgaris</i>	30	3,0	3,0	0,150
<i>Neisseria gonorrhæa</i>	27	1,0	14,4	0,540

Le tableau III présente la fréquence de sensibilité à l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole obtenue à partir de rapports consolidés provenant de 28 études et portant sur 49 165 souches de 40 espèces différentes. Toutes les études ont eu recours à un disque standard contenant 1,25 µg de triméthoprimé et 23,75 µg de sulfaméthoxazole, mais le milieu utilisé n'était pas nécessairement le même.

Tableau III — Fréquence de la sensibilité au triméthoprime-sulfaméthoxazole

Microorganisme	Nombre total de souches	Souches sensibles	
		Total	%
<i>S. aureus</i>	4 929	4 280	86,8
<i>S. epidermidis</i>	99	83	83,8
<i>D. pneumoniae</i>	140	140	100,0
<i>S. pyogenes</i>	757	699	92,3
<i>S. viridans</i>	873	803	91,9
<i>Streptococci</i>	191	102	53,4
<i>S. agalactiae</i>	20	20	100,0
<i>Enterococci</i>	7 394	3 798	51,4
<i>Escherichia coli</i>	18 903	16 851	89,1
<i>Klebsiella</i>	1 365	1 109	81,2
<i>K. pneumoniae</i>	12	12	100,0
<i>Proteus</i>	3 142	2 436	77,5
<i>P. vulgaris</i>	610	402	65,9
<i>P. mirabilis</i>	2 730	2 337	85,6
<i>P. morgani</i>	183	160	87,4
<i>P. rettgeri</i>	498	431	86,5
<i>Providencia A</i>	133	104	78,2
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	670	458	68,4
<i>K. edwardsii</i>	2	2	100,0
<i>Enterobacter</i>	1 344	1 169	86,9
<i>E. cloacae</i>	193	187	96,9
<i>Salmonella</i>	594	586	98,6
<i>Hafnia</i>	92	82	89,1
<i>Shigella</i>	226	222	98,2
<i>S. dysenteriae</i>	12	8	66,7
<i>P. aeruginosa</i>	3 081	600	19,5
<i>P. pseudomallei</i>	12	6	50,0
<i>Citrobacter</i>	202	184	91,1
<i>Serratia</i>	28	26	92,9
<i>Paracolonobacterium</i>	84	59	70,2
<i>Hæmophilus influenzae</i>	284	218	76,8
<i>Flavobacterium</i>	2	2	100,0
<i>Achromobacter</i>	160	124	77,5
<i>Arizona</i>	18	10	55,6
<i>Alcaligenes</i>	150	127	84,7
Groupes A, D	4	4	100,0
<i>C. diphtheriae</i>	2	2	100,0
<i>Acinetobacter</i>	16	15	93,7
<i>Æromonas</i>	4	4	100,0
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	6	100,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	32	31	97,0

La résistance de *Bacteroides* et de *Lactobacilli* présente un intérêt particulier, car les microorganismes appartenant à ce genre forment la majeure partie de la flore intestinale. L'administration quotidienne de triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 10 jours à 12 volontaires adultes a permis d'éliminer tous les membres de la famille des *Enterobacteriaceae* des fèces, mais n'a affecté ni l'un ni l'autre des genres *Bacteroides* et *Lactobacilli*. L'absence d'effet sur ces groupes importants explique probablement la rareté des troubles intestinaux au cours d'un traitement par le sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Triméthoprime et souches sulfamido-résistantes

Sur le plan théorique, l'effet synergique de TEVA-TRIMEL repose sur le fait que le sulfaméthoxazole réduit la quantité d'acide dihydrofolique synthétisé par le microorganisme infectieux (ce qui provoque habituellement une bactériostase), et que la présence d'une petite quantité de triméthoprime produit une inhibition complète de la conversion de ce folate en sa forme active (ce qui entraîne généralement la mort de la bactérie).

Selon les techniques classiques de détermination de la sensibilité, un microorganisme est considéré comme résistant aux sulfamides lorsque sa prolifération macroscopique n'est pas inhibée. D'après cette définition, le terme « résistance » ne signifie pas nécessairement que le sulfamide n'a pas réduit la biosynthèse de l'acide dihydrofolique chez le microorganisme. En effet, il existe des signes enzymatiques indirects indiquant que le contenu en acide dihydrofolique des souches sulfamidorésistantes est en fait réduit en présence de sulfamides, mais non au même degré que dans le cas de souches sulfamido-sensibles. L'effet du triméthoprime sur ces souches sulfamido-résistantes devrait donc être accru en présence de sulfaméthoxazole, car la quantité de substrat que doit concurrencer le triméthoprime est plus faible. On considère souvent que *Streptococcus faecalis* n'est pas affecté par la présence de sulfamides; on peut toutefois démontrer que la sensibilité de ce microorganisme (et celle de souches sulfamido-résistantes de *Escherichia coli*) augmente de façon marquée avec l'ajout de triméthoprime. Des preuves encore plus concluantes peuvent être obtenues par la méthode de diffusion.

Bien qu'aucune zone d'inhibition de *Streptococcus faecalis* ne soit observée avec des disques de sulfamide, l'utilisation de disques contenant 23,75 µg de sulfaméthoxazole et 1,25 µg de triméthoprime produit une zone d'inhibition plus étendue que celle observée avec des disques contenant uniquement du triméthoprime, à raison de 1,25 µg. En présence d'acide *p*-amino-benzoïque, la différence entre ces zones d'inhibition disparaît.

Inhibition de l'activité du triméthoprime

Le triméthoprime agit en inhibant la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Par conséquent, la présence d'une source exogène de ce dernier devrait en théorie diminuer, voire abolir, l'activité antibactérienne du sulfaméthoxazole-triméthoprime chez l'hôte.

In vitro, 1 µg/mL d'acide folinique n'affecte que la sensibilité de *Streptococcus faecalis*,

microorganisme qui utilise des folates exogènes. Administré par voie sous-cutanée à des souris infectées par *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella schottmuelleri* ou *Salmonella typhimurium*, l'acide folinique n'entrave pas la capacité du triméthoprime à potentialiser *in vivo* l'activité antibactérienne du sulfaméthoxazole.

Étant donné que la thymidine entrave l'action du triméthoprime et des sulfamides *in vitro*, on s'est demandé si elle modifie également l'activité de ces substances *in vivo*. Des études expérimentales menées chez le hamster ont toutefois montré que la thymidine se dégrade rapidement *in vivo*. De plus, au cours d'expériences menées chez des souris ayant reçu de fortes doses de ce nucléoside par voie intrapéritonéale, ce dernier n'a eu aucun effet sur la protection que procure le triméthoprime et le sulfaméthoxazole contre *Proteus vulgaris*.

Apparition d'une résistance

Lorsque l'inoculum est faible, la sensibilité du microorganisme varie peu après passages successifs en présence de triméthoprime. Cependant, lorsque l'inoculum est important, une résistance se manifeste rapidement. Dans le cas des souches sulfamido-sensibles, l'émergence de mutants est considérablement retardée par la présence de sulfaméthoxazole. Toutefois, le délai produit par le sulfaméthoxazole dépend du degré de résistance des souches aux sulfamides. Lorsque celles-ci sont très résistantes, l'apparition de mutants n'est en fait presque pas retardée.

Des facteurs R procurant une résistance élevée au triméthoprime ont récemment été identifiés chez des membres de la famille des *Enterobacteriaceae* isolés chez l'homme et l'animal. Un facteur qui confère une grande résistance au triméthoprime et aux sulfamides a été décelé chez une souche d'*Escherichia coli* et chez une souche de *Klebsiella aerogenes*. Ces deux souches ont été isolées à partir d'urines infectées provenant de sujets humains.

Pharmacologie

Absorption

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole sont tous deux absorbés rapidement après administration par voie orale. En effet, environ cinq minutes après l'administration, on peut déjà déceler les deux produits dans le sang et, en moins d'une heure, leur concentration est déjà élevée. Cette dernière culmine habituellement au bout de deux à quatre heures et demeure élevée pendant environ sept heures; on peut encore déceler les deux médicaments après 24 heures. Les taux sanguins de chacun des constituants administrés conjointement sont semblables à ceux obtenus après administration séparée, ce qui indique qu'aucun d'eux n'a d'effet sur l'absorption de l'autre.

Distribution

Le rapport 1 : 5 du triméthoprime et du sulfaméthoxazole permet d'atteindre des concentrations sanguines des composants dans un rapport d'environ 1 : 20, proportion jugée optimale contre un large éventail de bactéries. Contrairement au sulfaméthoxazole, le triméthoprime se concentre dans les tissus. L'analyse de tissus prélevés par biopsie chez un petit nombre de patients ayant reçu du triméthoprime avant une intervention chirurgicale indique que la concentration tissulaire

de ce médicament est plus élevée que la concentration plasmatique mesurée au même moment, notamment au niveau des poumons, où la concentration est 10 fois plus élevée. De semblables résultats ont été observés chez l'animal. Les concentrations de triméthoprime dans les expectorations se sont également révélées supérieures à celles observées dans le plasma après l'administration orale de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. La concentration des deux composants se maintient également dans la lymphe et les liquides tissulaires.

Le taux de liaison du triméthoprime aux protéines plasmatiques varie en fonction de sa concentration sérique, mais il est normalement d'environ 44 %. Le sulfaméthoxazole, pour sa part, se lie à environ 70 % aux protéines plasmatiques. L'ajout de sulfaméthoxazole réduit de 3 % à 4 % le taux de liaison du triméthoprime, mais aux concentrations thérapeutiques des deux agents, le taux de liaison du sulfaméthoxazole aux protéines plasmatiques n'est pas modifié (environ 66 %).

Métabolisme et excrétion

Selon des études au cours desquelles chacun des constituants a été administré séparément, lorsque l'apport liquidien est important, environ 50 % du triméthoprime administré par voie orale est excrété inchangé dans l'urine au bout de 24 heures. Lorsque l'apport liquidien est faible, cette proportion diminue à 40 %. Environ 10 % du médicament est excrété sous forme de métabolites qui ne possèdent que peu ou pas d'activité antibactérienne. Une petite quantité de triméthoprime est excrétée dans la bile, où sa concentration est deux fois plus élevée que dans le plasma, mais comme cet agent est presque entièrement réabsorbé, il ne s'en retrouve que très peu dans les fèces. L'utilisation de triméthoprime radiomarqué a permis de montrer que cet agent est presque complètement absorbé après administration par voie orale chez l'homme; sur 6 jours, moins de 4 % de la radioactivité s'est retrouvée dans les fèces. La radioactivité a disparu du plasma et de l'urine à un rythme presque identique. La quasi totalité d'une dose orale est excrétée dans l'urine en moins de 48 heures. La demi-vie biologique du triméthoprime a été estimée à 10 heures (allant de 6,2 et 12 heures chez quatre patients), ce qui correspond bien à la demi-vie du sulfaméthoxazole observée chez l'homme, qui est de 9 à 11 heures.

Environ 60 % du sulfaméthoxazole administré par voie orale est excrété dans l'urine en l'espace de 48 heures. De ce pourcentage, environ la moitié est excrétée sous forme de dérivé N⁴-acétylé, un cinquième sous forme de composé N⁴ conjugué, un sixième sous forme inchangée et environ un dixième sous forme de composé N⁴ libre.

Bien que chacun des composants soit excrété en quantité semblable indépendamment du fait qu'ils soient administrés seuls ou en association, le mode d'excrétion rénale varie considérablement entre les deux. En effet, comme l'a montré Sharpstone, le sulfaméthoxazole filtré subit une nette réabsorption tubulaire — du moins chez les patients dont la fonction rénale est normale —, tandis que dans le cas du triméthoprime, on observe plutôt une sécrétion tubulaire, que la fonction rénale soit normale ou altérée.

La clairance du sulfaméthoxazole augmente avec l'accroissement du débit urinaire, mais en deçà de 7, elle est indépendante du pH urinaire. L'alcalisation de l'urine (pH > 7) augmente la clairance du sulfaméthoxazole. La clairance du triméthoprime n'est pas modifiée par la variation du débit urinaire, mais elle augmente brusquement lorsque le pH diminue.

L'excrétion du sulfaméthoxazole ne diminue que légèrement en présence d'insuffisance rénale, mais celle du triméthoprime chute considérablement chez les patients atteints d'insuffisance rénale prononcée.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Le tableau ci-après présente la DL₅₀ de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport de 1 : 5 chez le rat, ainsi que celle de chacun des composants pris isolément.

	Sulfaméthoxazole	Triméthoprime	Association 1 : 5
Rats (adultes), dose orale	2000 mg/kg	1500 mg/kg	6500 mg/kg
Rats (nouveau-nés), dose orale	1360 mg/kg	195 mg/kg	1160 mg/kg

Toxicité subaiguë

Des doses quotidiennes de 33, 100 et 300 mg/kg de triméthoprime et de 133, 400 et 1200 mg/kg de sulfaméthoxazole ont été administrées pendant un mois à des singes rhésus impubères. Les composés ont également été administrés en association, par combinaison des doses les plus faibles et, de la même façon, par combinaison des doses les plus élevées. Des effets sur le gain pondéral ont été observés, en l'occurrence une perte de poids dans les groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées des médicaments en association. Des modifications de l'hématopoïèse cadrant avec l'action du triméthoprime sur l'activité de la dihydrofolate réductase ont été notées. De plus, l'administration de doses élevées du sulfamide a provoqué des modifications hématopoïétiques hypoplasiques. Une augmentation de l'urémie a été observée chez la moitié des animaux ayant reçu des doses élevées.

Une étude semblable réalisée chez le rat a donné des résultats similaires. En outre, certains changements attribuables au sulfamide ont été observés dans la thyroïde et l'hypophyse, tels qu'une augmentation du poids de ces organes et des modifications épithéliales. Une infiltration graisseuse a également été observée dans le foie des singes et des rats ayant reçu des doses moyennes ou élevées.

Toxicité chronique

Études de six mois

Des études de toxicité d'une durée de six mois ont été réalisées chez le rat et le singe, études dans le cadre desquelles les animaux ont reçu l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole par voie orale dans un rapport de 1 : 2. Les doses quotidiennes totales se situaient entre 99 et 900 mg/kg.

L'administration de doses quotidiennes de 99 mg/kg pendant six mois a été bien tolérée chez les deux espèces et n'a produit que des signes minimes de toxicité. Les singes ont bien toléré la dose de 300 mg/kg, mais un retard de croissance a été observé chez les rats, et deux des dix animaux ayant reçu cette dose sont décédés. La dose de 900 mg/kg a eu quant à elle des effets marqués sur

la croissance et la survie chez les deux espèces.

Des examens histopathologiques effectués sur plus de 20 tissus différents provenant de chacune des espèces ont montré une dépression de la fonction hématopoïétique chez les animaux des deux espèces ayant reçu les doses de 300 et de 900 mg/kg, et des modifications mineures dans les groupes ayant reçu 99 mg/kg. Les modifications observées sur la fonction hématopoïétique ont été associées à l'action inhibitrice du triméthoprime sur l'activité de la dihydrofolate réductase. D'autres modifications tissulaires attribuables à l'action du médicament ont également été observées chez le rat, mais non chez le singe, qui consistaient en une hyperplasie de la glande thyroïde et en des effets cytologiques touchant l'hypophyse. Ces deux manifestations ont été associées au sulfamide contenu dans l'association médicamenteuse.

Études de 12 à 14 mois

Des études de toxicité sur le triméthoprime et le sulfaméthoxazole administrés par voie orale, seuls ou en association (dans un rapport de 1 : 5), ont été menées chez le singe et le rat. Dans le cas du singe, les animaux ont reçu des doses allant de 10 + 50 mg/kg à 60 + 300 mg/kg six jours par semaine pendant 52 semaines; chez le rat, on a administré des doses allant de 5 + 25 mg/kg à 120 + 600 mg/kg par jour pendant 60 semaines.

Chez le singe, l'association 1 : 5 n'a produit aucun effet important attribuable à l'un ou l'autre constituant, si ce n'est une légère réduction du gain pondéral dans le groupe ayant reçu l'association à la dose de 60 + 300 mg/kg.

Chez le rat cependant, une hyperplasie thyroïdienne de gravité variable en fonction de la dose a été observée après 13 semaines de traitement chez tous les animaux ayant reçu du sulfaméthoxazole. L'hyperplasie a progressé vers la formation de nodules ou d'adénomes après 52 semaines chez certains rats ayant reçu à peine 50 mg/kg par jour, et vers un envahissement vasculaire local et la formation de métastases pulmonaires après 60 semaines chez des rats n'ayant reçu que 150 mg/kg par jour. Des altérations hypophysaires (grandes cellules pâles, contenant souvent des vacuoles), considérées comme étant secondaires aux modifications thyroïdiennes, ont été notées chez quelques rats de tous les groupes ayant reçu du sulfaméthoxazole.

D'autres sulfamides et certains médicaments antithyroïdiens ont également entraîné une hyperplasie thyroïdienne chez le rat. Cette hyperplasie, qui se produit sous l'influence de ces médicaments, est considérée comme étant un effet compensatoire résultant de l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Selon certains chercheurs, elle peut être prévenue ou corrigée par l'administration d'hormones thyroïdiennes. La formation de nodules ou d'adénomes consécutive à l'hyperplasie thyroïdienne chez le rat est un phénomène qui a déjà été signalé dans la documentation médicale portant sur le thiouracile et la thiourée, deux médicaments antithyroïdiens. On a conclu, dans ces études, que la formation de tumeurs thyroïdiennes est due non pas à une action carcinogène directe des médicaments, mais plutôt à la stimulation excessive et prolongée de l'épithélium thyroïdien par l'hormone thyrotrope sécrétée par l'hypophyse.

D'autres modifications associées au traitement par le sulfaméthoxazole ont été observées lors de ces études menées chez l'animal, à savoir : une augmentation dose-dépendante de la phosphatase

alcaline, une diminution dose-dépendante du gain pondéral moyen, une légère dépression de la fonction hématopoïétique, une atrophie testiculaire, une calcification rénale en foyer et une légère augmentation des vacuoles adipeuses dans le foie et les reins.

Études sur la tolérance chez l'être humain

Toxicité et tolérance à long terme

Afin d'évaluer la tolérabilité et les éventuels effets toxiques de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (1 : 5) administrée par voie orale chez l'homme, un essai à double insu contrôlé par placebo d'une durée de 13 semaines a été mené chez 36 sujets de sexe masculin en bonne santé. N'ayant produit que quelques effets indésirables mineurs facilement réversibles, il semble que le médicament ait été bien toléré aux deux schémas posologiques évalués (80 + 400 mg/kg et 160 + 800 mg/kg, trois fois par jour). Deux sujets ont cependant dû abandonner l'essai en raison de langue noire pileuse récurrente.

Exploration de la fonction thyroïdienne

Des épreuves de la fonction thyroïdienne (iode lié aux protéines et cholestérol sérique) ont été effectuées chez 25 patients qui avaient reçu de deux à quatre comprimés par jour de triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 35 à 760 jours. Aucun signe de dépression de la fonction thyroïdienne n'a été observé chez ces patients. Le stroma de la thyroïde est apparu comme diffus chez un patient, lequel présentait par ailleurs une fixation accrue de l'iode-131. Chez un autre, un léger goitre diffus a été observé après 120 jours de traitement.

Reproduction et tératologie

Des études sur le pouvoir tératogène chez le rat et le lapin ainsi qu'une évaluation en trois étapes — comprenant une étude sur la fécondité et la reproduction générale de même qu'une étude périnatale et postnatale — chez le rat ont été effectuées, études dans le cadre desquelles les animaux ont reçu le triméthoprime-sulfaméthoxazole par voie orale dans une proportion de 1 : 5. Les doses évaluées, administrées seules ou en association, étaient de 70 + 350, 30 + 150, 15 + 75, 0 + 350, 0 + 150, 0 + 75 et 14 + 0 ou 70 + 0 mg/kg.

Les effets attribuables au médicament observés dans ces études comprenaient notamment : une réduction du gain pondéral après huit semaines chez les mâles ayant reçu 150 ou 350 mg/kg de sulfaméthoxazole, seul ou en association, dans l'étude sur la fécondité et la reproduction générale et une augmentation de la fréquence de mortalité chez les mères ayant reçu les mêmes doses dans l'étude sur le pouvoir tératogène chez le lapin. Dans l'une des 18 portées du groupe ayant reçu l'association de doses élevées, quatre des huit petits étaient anormaux. Deux présentaient des malformations osseuses et deux autres avaient une queue courbée et des reins manquants ou petits et n'avaient pas de paupières. L'un d'eux présentait également une difformité des ventricules latéraux du cerveau. La fréquence de reins petits et sous-développés a été si importante que l'on s'est interrogé à savoir si elle avait une relation avec la dose. Dans l'étude sur le pouvoir tératogène chez le rat, la fréquence de reins petits et sous-développés a été de : 0 dans le groupe témoin et de 6 (8,5 %), 3 (4,7 %) et 2 (3,2 %) dans les groupes ayant reçu l'association médicamenteuse à raison de 420 mg/kg, de 180 mg/kg et de 90 mg/kg respectivement. D'autres malformations ont été notées chez les descendants du groupe ayant reçu 420 mg/kg, à savoir un cas de cloison nasale incomplète et deux cas (foetus) de ventricules

latéraux dont la lumière était anormalement grande. Les doses évaluées n'ont pas eu d'incidence sur la fécondité et la reproduction générale, non plus que sur le développement fœtal précoce et tardif.

Fécondité

Au cours de ces études, les animaux ont reçu une association de triméthoprimé et de sulfaméthoxazole dans un rapport de 1 : 5, en doses quotidiennes administrées par voie orale du 60^e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin du sevrage.

Une légère baisse non significative de la fréquence des grossesses a été observée chez les rates à la dose de 600 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Le nombre de survivants par portée, à la naissance et à la fin du sevrage, était inférieur à celui observé dans le groupe témoin. On a également observé une légère perturbation, reliée au traitement, de l'œstrus et de la numération des spermatozoïdes.

La fréquence des grossesses a été légèrement inférieure à celle observée dans le groupe témoin chez les rates recevant 200 mg/kg, mais les autres effets notés avec la dose plus élevée n'ont pas été observés à cette dose.

Chez le lapin, l'administration de doses quotidiennes orales de 600 mg/kg a provoqué des vomissements, même en doses fractionnées. Ce traitement a donc été interrompu. La dose de 200 mg/kg n'a pas eu d'effet significatif sur la fréquence des grossesses, non plus que sur le nombre de survivants par portée ou le poids moyen des petits à la naissance ou une fois sevrés.

Pouvoir tératogène

Au cours de ces études, des rates et des lapines ont reçu des doses quotidiennes par sonde gastrique du 8^e au 16^e jour de la gestation, ou encore lors d'une seule journée pendant la gestation (rates seulement). Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole ont été administrés seuls et en association dans des proportions de 1 : 4 et 1 : 2.

Chez le rat, l'administration de 500 mg/kg de triméthoprimé à n'importe quel jour entre le 8^e et le 16^e jour de la gestation n'a produit aucun effet sur les mères et les fœtus. L'administration d'une dose unique de 2000 mg/kg de triméthoprimé le 8^e ou le 9^e jour de la gestation s'est révélée mortelle chez la plupart des fœtus, et elle a produit une fréquence très élevée de malformations lorsqu'elle a eu lieu les jours 10, 11 ou 12 de la gestation. La fréquence de ces malformations a toutefois chuté rapidement lorsque la dose a été administrée à partir du 13^e jour.

Les cas de fente palatine, consécutifs à l'administration quotidienne de 200 mg/kg de triméthoprimé seul ou de 640 mg/kg de sulfaméthoxazole seul entre le 8^e et le 16^e jour de la gestation, constituent la plus fréquente des anomalies à avoir été observées chez le rat. L'administration de doses de triméthoprimé plus élevées a produit des malformations osseuses ainsi que des cas d'exencéphalie attribuables à l'inhibition de la dihydrofolate réductase causée par le produit. L'administration d'acide folinique par voie sous-cutanée a toutefois permis de prévenir ces anomalies. Aucune anomalie fœtale n'a été observée aux doses quotidiennes de 160 mg/kg ou moins de triméthoprimé ou de 512 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole. Dans un rapport de 1 : 4, l'administration de triméthoprimé-sulfaméthoxazole a entraîné des

malformations fœtales lorsque les doses se situaient entre 128 et 160 mg/kg dans le cas du triméthoprim, et entre 512 et 640 mg/kg dans celui du sulfaméthoxazole. Il semble qu'une synergie distincte se soit produite avec l'association 1 : 2.

L'administration quotidienne de triméthoprim et de sulfaméthoxazole seuls ou en association dans un rapport de 1 : 4 du 8^e au 16^e jour de l'organogénèse chez le lapin n'a eu aucun effet tératogène. Bien qu'on n'ait observé aucun effet important sur le taux de mortalité fœtale avec des doses quotidiennes de 125 mg/kg de triméthoprim, de 500 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole ou de 312,5 mg/kg de l'association médicamenteuse, le taux de mortalité fœtale avant terme était plus élevé dans le groupe recevant du triméthoprim que dans le groupe témoin, sauf dans le cas du groupe ayant reçu 62,5 mg/kg. Les lapines gravides ont mieux toléré l'association que le sulfaméthoxazole administré seul.

RÉFÉRENCES OU BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

- 1 Astwood EB, Sullivan J, Bissell A, Tyslowitz R. Action of certain sulfonamides and thioura upon the function of the thyroid gland of the rat. *Endocrinology* 1943; 32:210-255.
- 2 Badgon RE. Experimental pharmacology and toxicology of sulphonamides. *Expl Chemother* 2 (part I) 1964; 249.
- 3 Banzas TM, Mouzet MT, Clegg P. [Clinical test of the combination trimethoprime-sulphamethoxazol in pediatrics]. *Prensa Med Argent* 1970; 57(24):1202-1208.
- 4 Barbosa W, Pitaluga Vasconcelos WM. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetoprim na terapeutica da blastomicose Sul-Americana. *Rev Pat Trop* 1973; 2:329-339.
- 5 Beumer HM. Double-blind trial with sulfamethoxazole plus trimethoprim (Bactrim) versus demethyl-chlortetracycline (Ledermycin) in chronic respiratory tract infections. *Respiration* 1972; 29(3): 257-269.
- 6 Bharija SC, Belhaj MS. Fixed drug eruption due to cotrimoxazole. *Australas J Dermatol* 1989; 30(1): 43-44.
- 7 Bohni E. [Comparative bacteriological investigations with the combination trimethoprim/sulfamethoxazole *in vitro* and *in vivo*]. *Chemotherapy* 1969; 14(suppl 21).
- 8 Brathwaite AR, Gordon CC, MacDougal JR. Trimethoprim/sulfamethoxazole (SEPTRA) in penicillin-resistant male urethritis. Manuscript(on file at Burroughs Wellcome Inc.).
- 9 Brumfitt W, Faiers MC, Pursell RE, Reeves DS, Turnbull AR. Bacteriological, pharmacological and clinical studies with trimethoprim-sulphonamide combinations with particular reference to the treatment of urinary infections. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 61).
- 10 Bunger P, Diller W, Fuhr J, Kruger-Theimer E. Vergleichende Untersuchungen an neueren Sulfanilamiden. 1. Mitteilung. *Arzneimittel Forschung* 1961; 11:247.
- 11 Burchall JJ, Hitchings GH. Inhibitor binding analysis of dihydrofolate reductases from various species. *Mol Pharmacol* 1965; 1(2): 126-136.
- 12 Bushby SR, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br J Pharmacol Chemother* 1968; 33(1): 72-90.
- 13 Bushby SR. Combined antibacterial action in vitro of trimethoprim and sulphonamides. The *in vitro* nature of synergy. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 8).
- 14 Bushby SRM. The effects of sulfonamides on the emergence of trimethoprim-variants. *Proc 7th Congr Chemother* 1971; 1(2):847-848.

- 15 Bushby SRM, Barnett M. unpublished 1972.
- 16 Caprillif F. Report of a clinical trial with Bactrim in the treatment of gonorrhoea. Manuscript(on file at Burroughs Wellcome Inc.).
- 17 Carbajal BH. Treatment of chronic osteomyelitis with Bactrim and the ambulatory method, in Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Hejzlar M et al (eds), Munich Urban and Schwartzberg 1972; 1:1127-1128.
- 18 Cash RA, Northrup RS, Mizanur Rahman AS. Trimethoprim and sulfamethoxazole in clinical cholera: comparison with tetracycline. J Infect Dis 1973; 128(suppl 53).
- 19 Chrysanthakis C. The combination of trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of chronic osteomyelitis. Orthopaedic Chron Asklipiion Hosp HRC 1970; 20(2):1-7.
- 20 Cox CE, Montgomery WG. Combined trimethoprim-sulfisoxazole therapy of urinary infections. Clinical studies. Postgrad Med J 1969; 45(suppl 71).
- 21 Craven JL, Pugsley DJ, Blowers R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to penicillin-resistant staphylococci in Uganda. Br Med J 1970; 3(716): 201-203.
- 22 Crichton EP, McDonnell CE. The combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of urinary tract infection. Can Med Assoc J 1972; 107(4): 292-295.
- 23 Csonka GW, Knight GJ. Therapeutic trial of trimethoprim as a potentiator of sulphonamides in gonorrhoea. Br J Vener Dis 1967; 43(3): 161-165.
- 24 Daikos GK, Papapolyzos N, Marketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadis E. Trimethoprim-sulfamethoxazole in brucellosis. J Infect Dis 1973; 128(suppl 3).
- 25 Darrell JH, Garrod LP, Waterworth PM. Trimethoprim: laboratory and clinical studies. J Clin Pathol 1968; 21(2): 202-209.
- 26 de Pourbaix F, Pourbaix-Collignon AMD, Raynal L, d' Inverno E. [Clinical and bacteriological test in urinary infection of trimethoprim combined with sulfamethoxazole]. Rev Med Liege 1969; 24(22): 800-802.
- 27 Drew CDM, Hughes DID, Jenkins GC. Long-term treatment of chest infections with a combination of trimethoprim and sulfonamide, the clinical, bacteriological and haematological effects. 5th Int Congr Chemother V 1967;(Suppl 1): 107-109.
- 28 Evans RA, Benson RE. Complicated nocardiosis successfully treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. Med J Aust 1971; 1(13): 684-685.
- 29 Farid Z, Sparks HA, Hassan A. Treatment of *Salmonella paratyphi* A osteomyelitis with

- trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Trop Med Hyg* 1973; 76(4): 91-93.
- 30 Fleming MP, Datta N, Gruneberg RN. Trimethoprim resistance determined by R factors. *Br Med J* 1972; 1(5802): 726-728.
 - 31 Fowle AS. National use of trimethoprim and sulphamethoxazole for one year--problems and solutions. *S Afr Med J* 1970; 44(suppl 32): 15-20.
 - 32 Garrod LP. Clinical applications of trimethoprim-sulphamethoxazole: achievements and prospects. *S Afr Med J* 1970; 44(suppl 32): 12-14.
 - 33 Gentry GA, Morse PA. Partial reversal of the thymineless state *in vivo*. *Nature*, 1966; 212:1483-1484.
 - 34 Gharagozloo RA, Naficy K, Mouin M, Nassirzadeh MH, Yalda R. Comparative trial of tetracycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulphamethoxazole in eradication of *Vibrio cholerae* El Tor. *Br Med J* 1970; 4(730): 281-282.
 - 35 Gotz H, Hantschke D. [Clinical experiences with Ro 6-2580 in dermatology]. *Chemotherapy* 1969; 14(suppl 65).
 - 36 Grunberg E, Prince HN, De Lorenzo WF. The *in vivo* effect of folinic acid (citrovorum factor) on the potentiation of the antibacterial activity of sulfisoxazole by trimethoprim. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970; 10(4): 231-234.
 - 37 Hall PW. Renal secretoty TM for sulphonamide. *Clin Res* 1961; 9:248.
 - 38 Hassan A, Erian MM, Farid Z, Hathout SD, Sorensen K. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute brucellosis. *Br Med J* 1971; 3(767): 159-160.
 - 39 Higgins, GM. A consideration of the physiologic action of thiouracil and other goitrogens. *Minn Med* 1944; 997-1001.
 - 40 Hughes DT, Drew CD, Johnson TB, Jarvis JD. Trimethoprim and sulphamethoxazole in the treatment of chronic chest infections. *Chemotherapy* 1969; 14(3):151-157.
 - 41 Hughes DT. Treatment of exacerbations of chronic chest infections with combinations of sulphamethoxazole-trimethoprim (including comparison with ampicillin). *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 8).
 - 42 Hughes WT, Feldman S, Chandhary S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) and pentamidine (PNT) in the treatments of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Pediatr Res*.
 - 43 Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 1975; 112(13 Spec No):47-50.

- 44 Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH, Kincaid-Smith P. Deterioration in renal function in association with co-trimoxazole therapy. *Lancet* 1973; 1(7800): 394-397.
- 45 Kamat SA. Trimethoprim Sulfamethoxazole in the treatment of enteric fever. *Proc 6th Int Congr Chemother* 1969; 767-771.
- 46 Lal S, Modawal KK, Fowle AS, Peach B, Popham RD. Acute brucellosis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1970; 1(717): 256-257.
- 47 Langlois Y, Melancon J, Tetreault L. [Combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in coliform urinary infections]. *Union Med Can* 1973; 102(2): 395-399.
- 48 Laqueur GL. Nodular hyperplasia of thyroid glands induced by thiouracil. *Cancer Res*; -55.
- 49 Money WL, Laqueur GL. The experimental production of thyroid tumors in the rat exposed to prolonged treatment with thiouracil. *Cancer*, 1950; 321-335.
- 50 Lau WK, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults. *N Engl J Med* 1976; 295(13): 716-718.
- 51 Leading Article. *Gonococci* insensitive to penicillin. *Br Med J* 1969; 3(661):3-4.
- 52 Lexomboon U, Mansuwan P, Duangmani C, Benjadol P, M'cMinn MT. Clinical evaluation of co-trimoxazole and furazolidone in treatment of shigellosis in children. *Br Med J* 1972; 3(817): 23-26.
- 53 Lykkegaard NM, Laursen H, Stroyer I. Short-term treatment of urinary tract infection with trimethoprim sulfamethomaxazole - a clinical and bacteriological study. *Scand J Infect Dis* 1970; 2:211-214.
- 54 Mallett E, Musselwhite D. The use of 'Septrin' in the treatment of upper respiratory-tract infections. *Practitioner* 1970; 205(230): 807-811.
- 55 McGuinness BW. A combination of trimethoprim and sulphamethoxazole in upper respiratory infection. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 101).
- 56 Meyer, HA. Efficacité thérapeutique du Bactrim dans le traitement du typhus, du paratyphus et d'autres salmonelloses. *Ars Medici* 1973; 28:113-119.
- 57 Naff H. [Changes in the intestinal flora induced in man by Bactrim]. *Pathol Microbiol (Basel)* 1971; 37(1): 1-22.
- 58 Pato ML, Brown GM. Mechanisms of resistance of *Escherichia Coli* to Sulfondamides. *Arch Biochem Biophys* 1963; 103:443-448.

- 59 Pavillard ER. Treatment of nocardial infection with trimethoprim-sulphamethoxazole. *Med J Aust* 1973; 1(suppl 2): 65-69.
- 60 Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalaemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2000; 22(3): 227-36.
- 61 Pines A, Greenfield JS, Raafat H, Rahman M, Siddiqui AM. Preliminary experience with trimethoprim and sulphamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 90).
- 62 Pugsley DJ, Mwanje L, Pearson C, Blowers R. Use of trimethoprim and sulphamethoxazole in tropical Africa: typhoid fever, *Salmonella typhi* carriage and *Staphylococcus aureus* sepsis. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 9).
- 63 Purves HD, Griesbach WE. Studies on experimental goitre. VII: Thyroid carcinoma in rats treated with thiourea. *Br J Expl Path XXVII* 1946; 5:294-297.
- 64 Purves HD, Griesbach WE. Studies on experimental goitre. VIII: Thyroid tumors in rats treated with thiourea. *Br J Expl Path XXVIII* 1947; 1:46-53.
- 65 Roodyn L. Laboratory and clinical studies of trimethoprim-sulfamethoxazole combination in staphylococcal infections. Manuscript (on file at Burroughs Wellcome Inc.).
- 66 Roth B, Falco EA, Hitchings GH, Bushby SR. 5-Benzyl-2, 4-diaminopyrimidines as antibacterial agents. 1. Synthesis and Antibacterial activity *in vitro*. *J Med Pharm Chem* 1962; 91:1103-1123.
- 67 Schofield CB, Masterton G, Moffett M, McGill MI. The treatment of gonorrhoea in women with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 6).
- 68 Schwartz DE, Ziegler WH. Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 7).
- 69 Semprevivo L, Gamboa R, Silva M, Saitua MT. Treatment with Bactrim of typhoid and paratyphoid fever in children. *Proc 6th Int Congr Chemother* 1969; 1:794-797.
- 70 Sharpstone P. The renal handling of trimethoprim and sulphamethoxazole in man. *Postgrad Med J* 1969; 45(suppl 42).
- 71 Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9): 891-896.
- 72 Udwardia TE, Omar MM, Meisheri IV. Clinical trials with SEPTRA (trimethoprim-sulphamethoxazole) in surgical infections. *Indian Practnr* 1970; 23:731-738.
- 73 Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, Rawson PG, Schultz MG. *Pneumocystis carinii*

pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann Intern Med* 1974; 80(1): 83-93.

- 74 Williams JD, Brumfitt W, Condie AP, Reeves DS. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and thrimethoprim. A microbiological, clinical and toxicological study. *Postgrad Med J* 1969; 45 (suppl 6).
- 75 A Comparative Bioavailability Study of Sulfamethoxazole 400 mg/Trimethoprim 80 mg Tablets in Human Volunteers. Données internes de Teva Canada Limitée, 31 octobre 1979.
- 76 A Comparative Bioavailability Study of Sulfamethoxazole/Trimethoprim Pediatric Suspension in Human Volunteers, 19 août 1985. Données internes de Teva Canada Limitée.
- 77 Monographie de Septra[®] injectable – Date de révision : 7 août 2008

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR
COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS
DANGER**

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr TEVA-TRIMEL

Comprimés de sulfaméthoxazole et triméthoprime

Suspension de sulfaméthoxazole et triméthoprime

Pr TEVA-TRIMEL DS

Comprimés de sulfaméthoxazole et triméthoprime

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS**.

Mises en garde et précautions importantes

- **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS** peuvent causer de graves réactions cutanées potentiellement mortelles, comme entre autres le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dont les symptômes comprennent des éruptions cutanées, des bulles, la peau qui pèle, de la fièvre et des douleurs corporelles. Vous pouvez aussi avoir des ampoules, des plaies ou des ulcères au niveau de la bouche, du nez et des organes génitaux. Vos yeux peuvent devenir rouges et enflés. Si vous présentez l'un de ces symptômes, cessez de prendre **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS** et consultez un médecin immédiatement.
- **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS** peuvent causer une réaction allergique dans les poumons et les voies respiratoires. Lorsque cela se produit, la respiration peut devenir difficile au point d'être potentiellement fatale en l'absence d'assistance médicale. Les symptômes de cette réaction comprennent la difficulté à respirer, la toux, la respiration sifflante et une sensation de serrement dans la poitrine. Si vous présentez l'un de ces symptômes, cessez de prendre **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS** et consultez un médecin immédiatement.
- Vous devez également cesser de prendre ce médicament et consulter un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants après l'avoir pris : mal de gorge, fièvre, douleur articulaire, toux, pâleur ou jaunissement des yeux ou de la peau.

À quoi TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS servent-ils?

TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS sont utilisés pour le traitement des infections suivantes :

- infections des voies respiratoires telles que la bronchite;
- pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez le nourrisson et l'enfant;
- infections gastro-intestinales telles que le choléra;
- infections des voies urinaires;
- brucellose, une maladie transmise aux humains par les animaux. TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS est utilisé avec un autre médicament — la gentamicine ou la rifampicine — lorsque les autres traitements de la brucellose ont échoué.

Les antibactériens comme TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume ordinaire. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement par TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS, vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS peut favoriser la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez pas votre médicament.

Comment TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS agissent-ils?

TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS renferment deux antibiotiques : le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS agissent en:

- interrompant la prolifération des bactéries;
- éliminant la bactérie;
- réduisant l'infection.

Quels sont les ingrédients de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS?

Comprimés TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS :

Ingrédients médicinaux : sulfaméthoxazole et triméthoprime

Ingrédients non médicinaux : gélatine, glycérine, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Suspension orale TEVA-TRIMEL :

Ingrédients médicinaux : sulfaméthoxazole et triméthoprime

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme de cerise, chlorure de sodium, cyclamate de sodium, méthylhydroxybenzoate de sodium, polysorbate 80, propylhydroxybenzoate de sodium, sorbitol et tragacanthé.

Formes pharmaceutiques de TEVA-TRIMEL/ TEVA-TRIMEL DS :

Comprimés TEVA-TRIMEL : Un comprimé contient 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

Comprimés TEVA-TRIMEL DS : Un comprimé contient 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg

de triméthoprimine. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

Suspension orale TEVA-TRIMEL : Chaque portion de 5 mL de suspension orale contient 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprimine. Flacons de 100 mL et de 400 mL.

Ne prenez pas TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au sulfaméthoxazole, au triméthoprimine ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS.
- Vous êtes allergique aux sulfamides. Si vous êtes allergique à un médicament mais ignorez s'il s'agit d'un sulfamide, parlez-en à votre médecin.
- Vous avez des problèmes de reins.
- Vous avez des problèmes de foie.
- Vous avez des troubles sanguins.
- Vous êtes enceinte.
- Vous allaitez.

TEVA-TRIMEL ne doit pas être administré aux nourrissons de moins de 2 mois.

TEVA-TRIMEL DS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

Teva-Trimel ne doit pas être utilisé pour traiter la pharyngite streptococcique.

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ces médicaments, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-TRIMEL/ TEVA-TRIMEL DS. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :

- Vous êtes un patient séropositif au VIH (virus d'immunodéficience humaine).
- Vous êtes un patient atteint du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).
- Votre taux de potassium est bas.
- Vous souffrez d'allergies ou d'asthme graves.
- Vous prenez des antiépileptiques.
- Vous avez une carence en folates, c'est-à-dire que la quantité d'acide folique (une vitamine) de votre organisme est insuffisante.
- Vous êtes alcoolique.
- Vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde.
- Votre poids est insuffisant ou vous souffrez de malnutrition.
- Vous avez une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Vous souffrez de porphyrie, une rare maladie du sang qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux.
- Vous avez un régime alimentaire riche en potassium.
- Vous êtes atteint d'hypoaldostéronisme, c'est-à-dire que les taux d'aldostérone (une hormone) de votre organisme sont trop faibles.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS :

- les diurétiques, comme le furosémide, l'indapamide ou l'hydrochlorothiazide, qui sont des médicaments employés pour éliminer l'excès d'eau de l'organisme;
- la phénytoïne, un médicament employé pour le traitement des crises d'épilepsie;
- la pyriméthamine, un médicament contre la malaria et la toxoplasmose;
- les médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme l'abacavir, la lamivudine, la zidovudine ou l'emtricitabine;
- les anticoagulants (comme la warfarine), utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots;
- les médicaments utilisés pour le traitement des battements cardiaques irréguliers, comme la digoxine;
- les médicaments utilisés pour régulariser la glycémie, comme la metformine, le gliclazide et l'insuline.

Comment TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS se prennent-ils?

- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau.
- La suspension orale doit être prise par la bouche.
- Prenez TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS à la même heure chaque jour.
- Pendant la prise de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS, buvez beaucoup de liquide.
- Prenez TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS en suivant scrupuleusement les directives du médecin.
- TEVA-TRIMEL DS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

Dose habituelle :

- La dose de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS et la durée du traitement seront déterminées par votre médecin.
- Prenez exactement la quantité de médicament prescrite par le médecin.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- La dose habituelle est de deux comprimés TEVA-TRIMEL deux fois par jour.
- La dose habituelle est de un comprimé TEVA-TRIMEL DS deux fois par jour.
- Selon la nature de votre infection, il est possible que le médecin vous prescrive une dose différente.

Enfants de moins de 12 ans :

Enfants de 6 à 12 ans : $\frac{1}{2}$ à 1 comprimé TEVA-TRIMEL ou 5 à 10 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.

Enfants de 2 à 5 ans : 2,5 à 5 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.

Enfants de moins de 2 ans : 2,5 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.

Surdosage :

Si vous avez pris une trop grande quantité de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS, vous pourriez avoir les symptômes suivants :

- étourdissements prononcés
- perte d'appétit
- douleur abdominale intense – colique
- nausées
- vomissements
- maux de tête
- somnolence
- perte de conscience

Si vous pensez avoir pris une dose excessive de **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli.
- Cependant, si c'est presque l'heure de prendre la prochaine dose, omettez la dose oubliée et reprenez le schéma posologique habituel.
- Ne doublez jamais la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Effets secondaires possibles de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS

Les effets secondaires suivants ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez ressentir à la prise de **TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS**. Si vous éprouvez un autre effet secondaire que ceux qui figurent ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS peuvent perturber les résultats des tests de sang. Si vous devez passer des tests de sang, votre médecin décidera du moment opportun pour les faire et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées		√	
Vomissements		√	
Diarrhée (selles légèrement molles ou aqueuses)		√	
Maux de tête		√	
Perte d'appétit		√	
Éruption cutanée		√	
Urticaire		√	
Étourdissements (sommolence, sensation de tête légère)	√		
Constipation (selles dures)	√		
FRÉQUENT			
Faiblesse	√		
Fatigue (lassitude)	√		
Insomnie (manque de sommeil)	√		
Troubles de la vue	√		
Alopécie (perte de cheveux)	√		
Saignements de nez	√		
Douleurs musculaires ou articulaires			√
Muguet (infection à levures dans la bouche et la gorge) : rougeur, sensation de brûlure ou endolorissement, surélévations blanches dans la bouche ou sur la langue.		√	
Hypoglycémie (taux de sucre bas dans le sang) : étourdissements ou sensation de tête légère, tremblements, nervosité ou anxiété, impression de confusion, transpiration, frissons.		√	
Douleurs ou malaises abdominaux ou gastriques.			
Infection vaginale à levures : brûlure, démangeaison, douleur, rougeur, endolorissement,		√	

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
enflure ou irritation du vagin ou de la vulve, écoulement vaginal blanc et épais ayant l'apparence de fromage cottage.			
Dyspepsie (indigestion) : malaise ou douleur touchant la partie supérieure de l'abdomen.	√		
Démangeaison cutanée	√		
RARE			
Hallucinations		√	
Dépression		√	
Nervosité			
Confusion		√	
Essoufflement		√	
Troubles du foie : nausées/vomissements persistants, douleur gastrique/abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux/peau, urine foncée			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale persistante pouvant s'étendre jusqu'au dos, nausées, vomissements.			√
Colite à <i>C. difficile</i> (inflammation intestinale) : diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité abdominale.			√
Méningite aseptique (inflammation du revêtement protecteur du cerveau, non causée par une infection) : céphalée ou raideur soudaines du cou, accompagnée de fièvre, de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière.			√
Réactions allergiques :			

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
difficulté à respirer, toux, fièvre, urticaire, démangeaisons, enflure de la langue ou de la gorge.			√
Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées graves pouvant causer la mort) : macules rouges, cloques, douleurs corporelles, fièvre, enflure et rougissement des yeux, plaies sur la bouche, le nez et les organes génitaux.			√

Si vous présentez un symptôme inconfortable ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conserver la suspension orale à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TRIMEL/TEVA-TRIMEL DS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com),
- en composant le 1-800-268-4127, poste 3;
- en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com;
- ou une télécopie au 1-416-335-4472.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 2 février 2018