

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION

Sulfaméthoxazole et triméthoprième en suspension orale

Suspension orale, 40 mg de sulfaméthoxazole/8 mg de triméthoprième par 5 mL, voie orale

USP

Agent antibactérien

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'autorisation initiale :
06 juillet 1989

Date de révision :
10 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274417

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---|---------|
| 3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 2023-10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités | 2023-10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire | 2023-10 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 5 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| 3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 6 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 7 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 13 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 14 |
| 7.1.3 Enfants | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 14 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 14 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 16 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 17 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 18 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 18 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| 10.1 | Mode d'action | 18 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 21 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 22 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 23 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 23 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 24 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparative | 24 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 25 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 31 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE | 34 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS..... | 35 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION (sulfaméthoxazole et triméthoprime) a été efficace dans le traitement des infections associées aux organismes Gram-positifs et Gram-négatifs suivants :

Organismes Gram-négatifs

Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae
Escherichia coli
 Espèces de *Klebsiella*
Enterobacter (Aerobacter) aerogenes
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
 Espèces de *Salmonella*
 Espèces de *Shigella*
Vibrio cholerae

Organismes Gram-positifs

Streptocoque pyrogène
Streptocoque viridans
Staphylococcus albus
Staphylocoque doré
Diplococcus pneumoniae

Autres organismes

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

Autant que possible, on doit réaliser des épreuves de sensibilité en vue de déterminer le type de traitement à instaurer. Ces épreuves sont à refaire en cas d'absence de réponse, de rechute ou de récurrence précoce.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut être indiqué dans le traitement des infections énoncées ci-dessous lorsqu'elles sont causées par des souches réceptives des organismes qui figurent dans la liste précédente.

Infections des voies urinaires :

Traitement des infections des voies urinaires aiguës non compliquées*. Il est recommandé de traiter les premiers épisodes d'infections des voies urinaires aiguës non compliquées par un seul agent antibactérien plutôt que par un traitement concomitant.

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures :

Traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique.

Traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci**. APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION

est également indiqué dans le traitement de la pneumonite à *Pneumocystis jiroveci* chez les nourrissons et les enfants, surtout s'ils sont immunodéprimés.

Infections du tractus gastro-intestinal :

Traitement du choléra, en appoint à des substituts de liquides et d'électrolytes, lorsque l'organisme a fait preuve de sensibilité *in vitro*.

Traitement de la dysenterie bacillaire*.

Autres infections :

Traitement de la nocardiose*. Brucellose (traitement de deuxième intention) en association avec la gentamicine ou la rifampicine.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION n'est pas indiqué dans le traitement des infections associées aux Pseudomonas et Mycoplasma, ni quand l'infection est causée par un virus.

Ce médicament n'a pas encore été entièrement évalué en présence d'infections streptococciques.

*Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime ont fait l'objet d'études cliniques relativement à ces indications.

Pour réduire le risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments et pour maintenir l'efficacité Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime ou d'autres médicaments antibactériens, APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être utilisé seulement pour traiter des infections lorsqu'on sait avec certitude ou lorsqu'on soupçonne fortement qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsqu'on dispose de cultures et de renseignements sur la sensibilité, il faut les prendre en compte pour choisir ou modifier le traitement antibactérien. En l'absence de tels renseignements, les données locales d'épidémiologie et les tendances en matière de sensibilité peuvent aider à choisir un traitement de façon empirique.

1.1 Enfants

Enfants : L'administration d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 mois (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Bien que l'emploi d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION soit approuvé dans la population gériatrique, il pourrait y avoir risque accru de graves effets indésirables chez les personnes âgées, surtout en présence d'autres conditions ou affections (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On devra possiblement devoir ajuster les posologies en conséquence (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- les patients présentant des antécédents de thrombopénie immunitaire induite par le

médicament en association avec le triméthoprimé ou les sulfamides, et chez les patients souffrant d'anémie mégalo-blastique avérée due à une carence en folate, des signes de dommages hépatiques parenchymateux marqués ou de dyscrasie sanguine.

- les patients présentant une insuffisance rénale marquée lorsqu'il est impossible d'effectuer des épreuves sérologiques répétées (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- les femmes enceintes ou qui allaitent, puisque les sulfamides traversent la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, et peuvent, par conséquent, provoquer un ictère nucléaire.
- bébés prématurés et les nourrissons de moins de deux mois.
- patients souffrant de porphyrie aiguë.

3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer de graves réactions cutanées potentiellement mortelles, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (TEN) ou réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Les symptômes comprennent : éruption cutanée rougeâtre peu saillante, ampoules, desquamation, fièvre, courbatures. Vous pourriez également présenter des cloques et des plaies ou ulcères des muqueuses de la bouche, du nez et des organes génitaux. Vos yeux peuvent également rougir et enfler. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION et sollicitez immédiatement des soins médicaux.
- APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer une maladie du foie appelée nécrose hépatique fulminante qui peut mettre votre vie en danger. Les symptômes comprennent : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse/ictère), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, gonflement de l'abdomen, nausées et vomissements. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez immédiatement de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.
- APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer une maladie du sang appelée agranulocytose, où le nombre des globules blancs dans le sang chute dangereusement. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre soudaine, frissons, mal de gorge, sensation de faiblesse. Vous pourriez aussi présenter un rythme cardiaque ou une respiration plus rapide. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION et sollicitez immédiatement des soins médicaux.
- APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer une maladie sanguine appelée anémie aplasique, alors que la moelle osseuse est incapable de faire suffisamment de cellules sanguines et de prévenir leur endommagement. Les symptômes peuvent comprendre : sensation de fatigue, essoufflement, pâleur de la peau, ecchymoses (bleus) faciles ou inexplicables, fièvre, frissons, mal de gorge, et sensation générale de malaise. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION et sollicitez immédiatement des soins médicaux.
- Une autre maladie du sang pouvant être provoquée par APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est connue sous le nom de thrombopénie immunitaire et peut s'avérer

mortelle. Les symptômes comprennent : tendance aux ecchymoses, éruption cutanée sous forme de petits points rouges ou pourpres, généralement sur la partie inférieure des jambes, saignement des gencives ou du nez, et sang dans les urines ou les selles. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez immédiatement de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.

- APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer une réaction allergique au niveau des poumons et des voies respiratoires. Les voies aériennes se referment et rendent la respiration difficile. Cette réaction peut s'avérer fatale si le patient n'obtient pas d'aide médicale. Les symptômes comprennent : difficulté à respirer, toux, respiration sifflante, et sensation de serrement dans la poitrine. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez immédiatement de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Infections générales graves

Enfants :

La dose quotidienne recommandée pour les enfants est de 5 à 10 mg de triméthoprime/kg de poids corporel/jour et de 25 à 50 mg de sulfaméthoxazole/kg de poids corporel/jour APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques de moins de 2 mois (voir [1.1 Enfants](#)).

On doit poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient ne présente plus de symptômes pendant 2 jours; la plupart des patients devront être traités pendant une période minimale de 5 jours.

D'autres affections, y compris certaines maladies tropicales rarement vues au Canada ont été traitées avec succès par le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. La durée du traitement est comme suit :

| Maladie | Durée |
|------------|------------------------|
| Choléra | 7 jours |
| Nocardiose | 12 semaines |
| Brucellose | De 2 semaines à 3 mois |

*Pneumonite à *Pneumocystis jiroveci**

Enfants et adultes

On doit poursuivre le traitement pendant une période thérapeutique d'au moins 2 semaines. Le but est d'atteindre des concentrations sériques ou un pic plasmatique de triméthoprime égal ou supérieur à 5 microgrammes/ml ou plus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Lorsque la fonction rénale est altérée, on doit réduire la dose en fonction des données du tableau

posologique suivant :

| Clairance de la créatinine (ml/min) | Posologie recommandée |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Supérieure à 25 | Schéma habituel |
| 15 à 25 | Moitié du schéma habituel |
| Inférieure à 15 | Emploi non recommandé |

5 SURDOSAGE

Symptômes et traitement

Aigus

Aucune quantité de dose unique de sulfaméthoxazole et triméthoprime associée aux symptômes de surdosage ou susceptible d'être potentiellement mortelle n'a été signalée. Les signes et symptômes de surdosage associés aux sulfamides sont : anorexie, coliques, nausées, vomissements, étourdissements, céphalées, somnolence et inconscience. La pyrexie, l'hématurie et la cristallurie peuvent être notées. La dyscrasie sanguine et l'ictère se manifestent ultérieurement au surdosage. Les signes de surdosage aigu par le triméthoprime sont la nausée, le vomissement, l'étourdissement, la céphalée, la dépression, la confusion et l'aplasie médullaire.

Les principes généraux de traitement comprennent l'hydratation forcée par voie orale et l'administration de liquides par voie intraveineuse si le débit urinaire est faible et que la fonction rénale est normale. L'acidification de l'urine augmentera l'élimination rénale du triméthoprime. En provoquant la diurèse avec l'alcalinisation de l'urine, on favorise l'élimination du sulfaméthoxazole. L'alcalinisation réduira le taux d'élimination du triméthoprime. Il convient de procéder à des hémogrammes et d'assurer la surveillance des paramètres biochimiques du patient, y compris des électrolytes. Un traitement spécifique doit être instauré à l'apparition de tout symptôme significatif de dyscrasie sanguine ou d'ictère. La dialyse péritonéale n'est pas efficace; et l'hémodialyse n'est que modérément efficace dans l'élimination du triméthoprime et du sulfaméthoxazole.

On ne connaît aucun antidote à l'empoisonnement aux sulfamides; cependant, le folinate calcique (leucovorine), 3 à 6 mg I.M. pendant 5 à 7 jours, constitue un antidote efficace aux effets indésirables du triméthoprime se manifestant dans le système hématopoïétique.

Chroniques

L'emploi d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION à des doses élevées ou administré pendant de longues périodes de temps peut provoquer la confusion et l'aplasie médullaire qui se manifestent par une thrombopénie, une leucopénie ou une anémie mégalo-blastique. Si des signes d'aplasie médullaire surviennent, il convient d'administrer de la leucovorine; certains chercheurs recommandent une dose quotidienne de 5 à 15 mg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ Concentration/Composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Suspension orale/8 mg de triméthoprimé et, 40 mg de sulfaméthoxazole par mL | Arôme artificiel de cerise, carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, colorant d'amarante, cyclamate de sodium, eau purifiée, glycérine, jaune FD&C n° 6, polysorbate et solution de sorbitol |

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION : Chaque 5 mL de suspension de couleur rose à saveur de cerise contient 40 mg de sulfaméthoxazole USP et 8 mg de triméthoprimé USP à un pH variant de 5,0 à 6,5. Offert en flacons de 100 mL et de 400 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3

Généralités

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ne devrait être utilisé que lorsque le médecin juge que les bienfaits soupèsent tout risque possible; on devrait envisager l'emploi d'un seul agent antibactérien efficace.

Effets indésirables potentiellement mortels

Les rares cas de décès associés à l'administration concomitante de sulfamides et sulfaméthoxazole et triméthoprimé ont été causés par des réactions sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique, d'autres dyscrasies sanguines et l'hypersensibilité des voies respiratoires.

- Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalés avec l'utilisation de triméthoprimé-sulfaméthoxazole.
- Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et surveillés de près pour les réactions cutanées. Le risque le plus élevé d'apparition de SJS ou de NET se situe dans les premières semaines de traitement et de DRESS dans les deux à huit premières semaines après l'administration du médicament.
- Si des symptômes ou des signes de SJS ou de NET (par exemple, éruption cutanée progressive souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses ou DRESS (par exemple, fièvre, éosinophilie) sont présents, le traitement par triméthoprimé-sulfaméthoxazole doit être interrompu.
- Les meilleurs résultats dans la prise en charge du SJS, du NET ou du DRESS proviennent d'un diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. Un sevrage précoce est associé à un meilleur pronostic.
- Si le patient a développé un SJS, ou un NET ou un DRESS avec l'utilisation de triméthoprimé-sulfaméthoxazole, le triméthoprimé-sulfaméthoxazole ne doit à aucun moment être réintroduit chez ce patient.

Folate

Des hémogrammes mensuels réguliers sont recommandés lorsque l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est administrée pendant de longues périodes, ou à des patients avec une déficience en folates, ou aux personnes âgées, car il existe une possibilité de changements asymptomatiques des indices hématologiques de laboratoire en raison du manque de folate disponible. Les suppléments d'acide folinique peuvent être envisagés pendant le traitement, mais ceux-ci devraient être initiés avec prudence en raison d'une possible interférence avec l'efficacité antimicrobienne (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Des changements indicateurs d'une altération du taux d'acide folique ont, dans certains cas spécifiques, été renversés par une supplémentation en acide folinique.

Traitement de la pharyngite streptococcique causée par les streptocoques β -hémolytiques du groupe A

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION **ne doit jamais être utilisé dans le traitement de la pharyngite streptococcique**. Des études cliniques ont démontré que chez les patients souffrant d'une pharyngo-amygdalite à streptocoques β -hémolytiques du groupe A, les échecs bactériologiques (démontrés par la non-éradication de l'organisme en cause dans la zone pharyngo-amygdalienne) étaient plus fréquents que chez ceux traités par la pénicilline.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, une carence en folate (p. ex. les personnes âgées, les alcooliques chroniques, les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou qui prennent des anticonvulsivants, les patients atteints du syndrome de malabsorption et les patients en état de malnutrition) et ceux qui souffrent d'allergies sévères ou d'asthme bronchique.

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Une crise d'hémolyse peut survenir chez les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Cette réaction est souvent associée au dosage.

Patients présentant un risque connu ou probable de porphyrie

On doit éviter d'administrer APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION aux patients présentant un risque connu ou probable de porphyrie aiguë. Le triméthoprime et les sulfamides (bien que le sulfaméthoxazole n'ait pas été spécifiquement mentionné) ont été associés à une exacerbation clinique de la porphyrie.

Patients présentant une infection du tractus gastrointestinal

Les cliniciens devraient savoir que le traitement de première ligne dans la prise en charge de tout patient souffrant d'une maladie diarrhéique est le maintien d'une hydratation adéquate.

Patients présentant une hyperkaliémie et une hyponatrémie

Le triméthoprime doit être administré avec prudence aux patients présentant un risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie. Il convient alors de surveiller de près les taux sériques de potassium et de sodium ainsi que la fonction rénale, et d'ajuster la posologie en fonction de l'activité fonctionnelle rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les facteurs de risque d'une hyperkaliémie sont une dose élevée de triméthoprime (20 mg/kg/jour), une insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 1,2$ mg/dl), un hypoaldostéronisme,

un âge avancé, l'apport en potassium et d'autres médicaments qui nuisent à l'excrétion du potassium. Le mécanisme probable est par le biais de l'inhibition du triméthoprimé des canaux sodiques dans le tube distal, semblable à celui des diurétiques d'épargne potassique, telle l'amiloride.

L'hyperkaliémie est généralement réversible à l'arrêt du traitement par le triméthoprimé. Chez les patients présentant une hyperkaliémie due à APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, on peut cesser le médicament et abaisser la concentration de potassium par un traitement adéquat.

Patients souffrant de troubles hématologiques graves

À moins qu'elle ne soit administrée sous une étroite surveillance, l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole ne doit pas être administrée aux patients souffrant de troubles hématologiques graves, sauf sous stricte surveillance (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'inhibition fonctionnelle de la sécrétion de la créatinine par les tubules rénaux peut entraîner une chute erratique de la vitesse estimée de la clairance de la créatinine.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut donc affecter les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

Il convient de garder à l'esprit le risque de surinfection par un organisme non sensible.

Surcharge liquidienne

Il peut y avoir une surcharge liquidienne, surtout après l'administration de doses très élevées chez les patients souffrant de maladies cardiorespiratoires sous-jacentes.

Débit urinaire

Il est recommandé de maintenir un débit urinaire adéquat en tout temps. Le risque de cristallurie *in vivo* est rare, bien que des sulfamides cristallisés aient été observés dans l'urine refroidie de certains patients traités. Le risque s'accroît chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien/métabolisme

Acidose métabolique

L'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole a été associée à l'acidose métabolique lorsque les autres causes possibles sous-jacentes ont été exclues. Une surveillance étroite est toujours de mise lorsqu'une acidose métabolique est soupçonnée.

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD)

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée par suite de l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé. La gravité de la MACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il importe alors de tenir compte de

ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du colon après une antibiothérapie. On a signalé la MACD plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

Le traitement par agents antibactériens peut altérer la flore normale du colon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent au développement de la MACD. Cette maladie peut causer une morbidité grave et entraîner le décès. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien. En cas de diagnostic soupçonné ou avéré de la MACD, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre. En règle générale, les cas légers de MACD répondent bien à l'arrêt de la prise d'agents antibactériens ne visant pas *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager une prise en charge avec liquides et électrolytes, suppléments protéiniques et traitement par agent antibactérien ayant une efficacité clinique contre *Clostridium difficile*. On doit procéder à une évaluation chirurgicale, comme il en est indiqué par le plan clinique, car l'intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système immunitaire

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) ont été rapportés très rarement chez des patients traités par sulfaméthoxazole-triméthoprime (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). La LH est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique caractérisé par des signes cliniques et des symptômes d'inflammation systémique extrême (par exemple fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, ferritine sérique élevée, cytopénies et hémophagocytose) et est associé à des taux de mortalité élevés s'il n'est pas détecté tôt et traité.

- Évaluer immédiatement les patients qui présentent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique.
- Si une LH est diagnostiquée, interrompre le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Emploi dans le traitement et la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) :

On a signalé une fréquence accrue des effets indésirables, notamment éruption cutanée, réactions d'hypersensibilité sévères, fièvre, leucopénie, neutropénie, thrombopénie et élévation des taux d'aminotransférase (transaminase) chez les patients sidéens traités par sulfaméthoxazole et triméthoprime pour une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* en comparaison avec la fréquence normalement associée à l'emploi de sulfaméthoxazole et triméthoprime chez les patients non sidéens. En cas de signes d'aplasie médullaire, le patient doit recevoir un supplément en folinate de calcium (5 à 10 mg/jour). La fréquence d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie semble augmenter chez les patients sidéens recevant sulfaméthoxazole et triméthoprime. Les effets indésirables sont généralement moins graves que les effets chez les patients recevant sulfaméthoxazole et triméthoprime dans le traitement d'une prophylaxie. Des antécédents d'intolérance légère à sulfaméthoxazole et triméthoprime chez les patients sidéens ne laissent pas présager une intolérance à une prophylaxie secondaire subséquente. Cependant, si le patient présente une éruption cutanée ou tout signe d'effets indésirables, le traitement par APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être évalué de nouveau (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une rhabdomyolyse a été signalée chez les patients séropositifs pour le VIH recevant l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le traitement prophylactique d'une

pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*. Dans certains cas, la rhabdomyolyse a entraîné une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse d'urgence.

Des réactions d'hypersensibilité graves se sont également manifestées chez les patients porteurs du VIH qui ont été exposés de nouveau à sulfaméthoxazole et triméthoprim, parfois après un intervalle posologique de quelques jours. L'administration concomitante de la diphenhydramine par voie intraveineuse peut permettre un traitement continué.

Dans une étude contrôlée par placebo, l'emploi concomitant de leucovorine et de sulfaméthoxazole et triméthoprim dans le traitement d'urgence de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients porteurs du VIH a été associé à une augmentation des taux d'échec élevés du traitement et de morbidité.

Patients atteints de phénylcétonurie

On note une altération du métabolisme de la phénylalanine par le triméthoprim, mais cette action n'a aucune incidence sur les patients atteints de phénylcétonurie suivant un régime restrictif adéquat.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande de réduire la dose ou de prolonger l'intervalle des prises afin d'éviter l'accumulation de triméthoprim dans le sang (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La diffusion non ionique étant le principal facteur de clairance rénale du triméthoprim, l'élimination du triméthoprim diminue à mesure que progresse l'insuffisance rénale. Des épreuves sérologiques seront nécessaires pour ces patients. On ne doit pas administrer APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION si le taux sérique de créatinine est supérieur à 2 mg par 100 mL afin d'éviter les risques de dysfonction permanente de la fonction rénale.

Sensibilité/résistance

Évolution de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION en l'absence d'infection bactérienne établie ou fortement soupçonnée n'est pas susceptible d'être bénéfique au patient et pose un risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim traversent la barrière placentaire et leur innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. Le triméthoprim est un antagoniste du folate et, selon certaines études menées sur des animaux, les deux agents ont causé des anomalies fœtales. Il a été démontré qu'à des doses excédant la dose thérapeutique recommandée chez l'humain, l'administration du triméthoprim et du sulfaméthoxazole a causé une palatoschisis et d'autres anomalies fœtales chez le rat, soit une découverte caractéristique de l'antagoniste du folate. Les effets du triméthoprim auraient pu être évités par la prise de folate alimentaire. On a observé des pertes fœtales chez le lapin après l'administration de doses de triméthoprim dépassant la dose thérapeutique recommandée chez l'humain. Des études cas-témoins ont montré qu'une

corrélation peut être établie entre l'exposition aux antagonistes du folate et les anomalies congénitales chez les humaines. Par conséquent, on doit éviter d'administrer APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION aux femmes enceintes, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse, à moins que les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus; on doit envisager la prise d'un supplément de folate si APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être administré pendant la grossesse.

Le sulfaméthoxazole fait concurrence à la bilirubine pour se lier à l'albumine plasmatique. Comme d'importantes concentrations de médicaments d'origine maternelle subsistent pendant plusieurs jours chez le nouveau-né, il peut y avoir un risque de précipiter ou d'exacerber l'hyperbilirubinémie néonatale, accompagnée d'un risque théorique d'un ictère nucléaire, lorsqu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est administré à la mère peu avant l'accouchement. Ce risque théorique est particulièrement important chez les nourrissons en proie à l'hyperbilirubinémie, comme les prématurés et les nourrissons présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont excrétés par le lait maternel. L'administration d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être évitée en fin de grossesse et chez les mères qui allaitent, surtout quand la mère ou le nourrisson présentent un risque particulier de développer de l'hyperbilirubinémie. De plus, l'administration d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être évitée chez les nourrissons de moins de 8 semaines compte tenu de la prédisposition des nourrissons à l'hyperbilirubinémie.

7.1.3 Enfants

L'administration d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 mois (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Il y a un risque accru d'effets indésirables graves chez les personnes âgées, surtout en présence de conditions complexes telles qu'une atteinte de la fonction rénale ou hépatique ou la prise concomitante d'autres médicaments. Les effets indésirables les plus couramment signalés chez les personnes âgées sont des réactions cutanées graves ou une aplasie médullaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ou une réduction spécifique des plaquettes (avec ou sans purpura). Chez les patients recevant simultanément certains diurétiques, principalement des thiazidiques, on a signalé une augmentation de l'incidence de thrombopénie avec ou sans purpura. Des ajustements appropriés de la posologie sont nécessaires chez les patients souffrant d'une atteinte rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il est recommandé de surveiller de près les personnes âgées traitées par APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ou recevant des doses élevées d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, puisque ces personnes semblent plus exposées à un risque accru d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie.

Une attention particulière doit être portée au traitement des personnes âgées ou des personnes chez qui l'on soupçonne une carence en folate; un supplément de folate doit être envisagé.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont : hyperkaliémie, anorexie, candidose, céphalée, troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissements, diarrhée) et réactions allergiques cutanées

(éruptions et urticaire). Bien que rares, des décès associés à l'administration de sulfamides et d'apo-sulfatrim oral suspension sont survenus par suite de réactions graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, réaction aux médicaments avec éosinophilie et symptômes systémiques (dress), la nécrolyse épidermique toxique (maladie de Lyell), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique, d'autres dyscrasies sanguines et une hypersensibilité des voies respiratoires (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Généralités

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

Allergiques

Le syndrome de Stevens-Johnson, la réaction anaphylactique de nécrolyse épidermique toxique et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (fréquence indéterminée) ont été signalés comme mettant la vie en danger (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Réaction anaphylactique, myocardite allergique, érythème polymorphe, toxicodermie, dermatite exfoliative, œdème de Quincke, pyrexie, frissons, hypersensibilité, vascularite ressemblant au purpura de Henoch-Schönlein, maladie sérique, syndrome de type maladie sérique, réactions allergiques généralisées, éruptions cutanées généralisées, éruption médicamenteuse fixe, photosensibilité, injection conjonctivale et sclérale, prurit, urticaire air et éruption cutanée. De plus, des cas de périartérite noueuse et de lupus érythémateux disséminé et des réactions anaphylactoïdes (transpiration et collapsus) ont été rapportés.

De graves réactions d'hypersensibilité associées à la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, dont l'éruption cutanée, la pyrexie, la neutropénie, la thrombocytopenie, l'augmentation des enzymes hépatiques, la rhabdomyolyse, l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie, ont été signalées lors de l'emploi de fortes doses pour la prise en charge de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, exigeant ainsi l'arrêt du traitement.

Une rhabdomyolyse a été signalée chez les patients séropositifs pour le VIH recevant l'association le sulfaméthoxazole et le triméthoprime dans le traitement prophylactique d'une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.

Cardiovasculaires

Allongement de l'intervalle QT

Endocriniens et métaboliques

D'un point de vue chimique, les sulfamides sont semblables à certains goitrigènes, à certains diurétiques (acétazolamide et les thiazidiques) et à certains hypoglycémisants oraux. Une sensibilité croisée peut exister entre ces agents. Dans de rares cas, il y a eu une hausse de la diurèse et une hypoglycémie chez les patients recevant les sulfamides.

Appétit réduite, acidose métabolique, acidose tubulaire rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Gastro-intestinaux

Entérocolite pseudomembraneuse, pancréatite, stomatite, glossite, sécheresse de la bouche, nausée, vomissements, pyrosis, intolérance gastrique, gastrite ou gastroentérite, dyspepsie, émèse, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhée.

Génito-urinaires

Troubles de la fonction rénale (parfois rapportés comme une insuffisance rénale), néphrite interstitielle, altérations des reins (comme l'indiquent les taux sériques anormaux d'azote uréique, d'azote non protéique, de créatinine sérique et des taux de protéine dans les urines), syndrome néphrotique toxique avec oligurie et anurie, cristallurie, hématurie, pollakiurie et dysurie.

Hématologiques

Lymphohistiocytose hémophagocytaire, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie mégaloblastique, anémie hémolytique et aplasique, méthémoglobinémie, purpura, agranulocytose, hypoprothrombinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en G6PD et aplasie médullaire.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

Hépatite, y compris ictère cholestatique et nécrose hépatique, ictère, élévations des taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine.

Des altérations hépatiques y compris le décès ont été rapportées chez les patients à risque. L'ictère cholestatique et la nécrose hépatique peuvent être mortels.

Musculosquelettiques

Arthralgie, rhabdomyolyse et myalgie.

Neurologiques

Méningite à liquide clair, convulsions, névrite périphérique, ataxie, tremblements, vertiges, acouphènes, céphalées.

La méningite à liquide clair a été rapidement enrayée à l'arrêt du médicament, mais certains cas de récurrence ont été observés après une nouvelle exposition à sulfaméthoxazole et triméthoprime ou au triméthoprime seul.

Ophtalmologiques

Uvéite.

Psychiatriques

Hallucinations, dépression, apathie, nervosité, étourdissements, trouble psychotique.

Respiratoires

Infiltrats pulmonaires, toux, essoufflement, dyspnée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Effets indésirables cutanés graves

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**9.3 Interactions médicament-comportement**

On doit informer le patient de maintenir une hydratation adéquate afin de prévenir la cristallurie et la formation de calculs.

Le patient doit informer son médecin s'il suit un régime alimentaire et s'il prend des suppléments.

9.4 Interactions médicament-médicament

Diurétiques (thiazidiques) : Chez les personnes âgées recevant simultanément certains diurétiques, principalement des thiazidiques, on a signalé une augmentation de l'incidence de thrombopénie avec ou sans purpura.

Pyriméthamine : Certains rapports font observer occasionnellement que l'administration de pyriméthamine à des doses hebdomadaires excédant les 25 mg peut causer une anémie mégaloblastique, si l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est prescrite simultanément.

Zidovudine : Dans certains cas, le traitement concomitant de zidovudine peut augmenter le risque d'effets hématologiques indésirables liés à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Si la coadministration est nécessaire, il convient de surveiller les paramètres hématologiques.

Lamivudine : L'administration de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole à 160 mg/800 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine due au composant du triméthoprime. La lamivudine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole.

Warfarine : On rapporte que l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole peut prolonger le temps de prothrombine chez les patients recevant un anticoagulant tel que la warfarine. Cette interaction doit être prise en compte lorsqu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est administré aux patients déjà en traitement par anticoagulant; le temps de coagulation doit être évalué de nouveau.

Phénytoïne : APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut inhiber le métabolisme hépatique de la phénytoïne. Administré selon la posologie clinique habituelle, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a augmenté de 39 % la demi-vie de la phénytoïne et diminué de 27 % le taux de clairance métabolique de la phénytoïne. Lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, il convient de prévoir d'éventuels effets excessifs de la phénytoïne. On recommande une surveillance étroite de l'état du patient et des taux sériques de la phénytoïne.

Méthotrexate : Les sulfamides peuvent également déloger le méthotrexate des sites de liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi les concentrations de méthotrexate libre. Il faut envisager un supplément de folate. Si l'on juge qu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION constitue un traitement approprié chez les patients recevant d'autres antifoliques, il convient alors d'envisager un supplément de folate.

Digoxine : Il a été démontré que l'emploi concomitant du triméthoprime et de la digoxine a donné lieu à une augmentation des taux sériques de la digoxine chez certains patients âgés.

Hyperkaliémie : On doit faire preuve de prudence à l'égard des patients qui prennent tout autre médicament susceptible de provoquer une hyperkaliémie, par exemple, les inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et diurétiques d'épargne potassique, comme la spironolactone. L'emploi concomitant de triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) peut provoquer une hyperkaliémie pertinente sur le plan clinique.

Cyclosporine : Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez les patients traités par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et la cyclosporine après une transplantation rénale.

Lorsque le triméthoprime est coadministré avec des médicaments qui forment des cations au pH physiologique et qui sont en partie excrétés par une sécrétion rénale active (p. ex. : procaïnamide, amantadine), il y a risque d'inhibition concurrentielle de ce processus, ce qui peut entraîner une

augmentation de la concentration plasmatique de l'un ou des deux médicaments.

Bien que l'interaction avec les sulfamides hypoglycémisants soit rare, on signale toutefois une potentialisation.

Rifampicine : L'emploi concomitant de la rifampicine et de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole donne lieu à une réduction de la demi-vie plasmatique du triméthoprime après une période d'environ une semaine, ce qui est jugé sans conséquence sur le plan clinique.

Puisque le triméthoprime inhibe l'enzyme cytochrome P450 2C8, il peut interagir avec d'autres médicaments qui sont métabolisés principalement l'isoforme 2C8. Le sulfaméthoxazole inhibe le cytochrome P450 2C9 et peut interagir avec d'autres médicaments qui sont métabolisés principalement par l'isoforme 2C9.

Répaglinide : Le triméthoprime peut accroître l'exposition à la répaglinide et provoquer de l'hypoglycémie.

Acide folinique : Il a été démontré que les suppléments d'acide folinique interfèrent avec l'efficacité antimicrobienne de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Ces effets ont été observés lors de l'administration pour la prophylaxie et le traitement de la pneumonie *Pneumocystis jiroveci*.

Azathioprine : Les rapports cliniques sur les interactions entre l'azathioprine et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole sont conflictuels, résultant en de graves anomalies hématologiques.

9.5 Interactions médicament-aliment

On doit faire preuve de prudence avec les patients soumis à un régime alimentaire enrichi en potassium.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, plus précisément, le composant triméthoprime, peut perturber le dosage sérique du méthotrexate, tel qu'établi par la méthode de liaison compétitive des protéines, lorsque la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Il n'y a aucune interférence si le méthotrexate est mesuré par radioimmunanalyse (RIA).

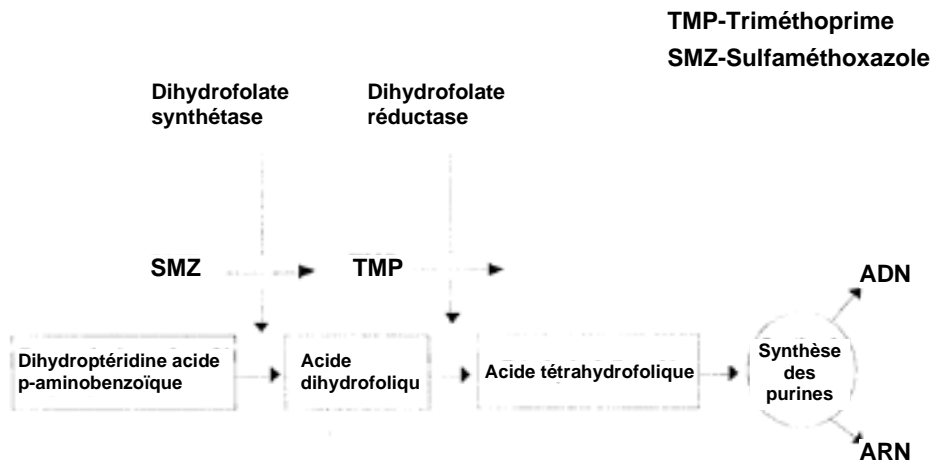
La présence du triméthoprime et du sulfaméthoxazole peut également faire interférence au dosage avec la créatinine lorsque le réactif de Jaffé (acide picrique placé en milieu alcalin) est utilisé, ce qui donne lieu à des surévaluations de 10 % de la plage des valeurs normales.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION (sulfaméthoxazole et triméthoprim) est un agent antibactérien à large spectre. Il contient deux composants antibactériens actifs, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim, qui exercent une action synergique sur plusieurs espèces bactériennes.

Figure 1



Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim agissent de façon séquentielle en deux étapes successives dans la biosynthèse des acides nucléiques. Le triméthoprim est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, l'enzyme responsable de la réduction de l'acide dihydrofolique sous sa forme tétrahydrofolique. Cette étape biochimique est essentielle à la production des coenzymes de folate, qui jouent un rôle dans la biosynthèse de la thymine, de la purine, de la sérine et de la méthionine. Le sulfaméthoxazole exerce une activité antibactérienne en faisant concurrence à l'acide para-aminobenzoïque.

Contrairement aux animaux qui dépendent des sources exogènes pour satisfaire leurs besoins en acide folique et qui ne comptent pas sur la synthèse intracellulaire, la plupart des bactéries pathogènes répondent à leur besoin en acide dihydrofolique en le synthétisant à partir de l'acide para-aminobenzoïque, de la ptéridine et de l'acide glutamique.

Dans les circonstances habituelles, agissant seuls, le sulfaméthoxazole ou le triméthoprim n'inhibent pas complètement les acides nucléiques de cette biosynthèse. Plutôt, ils réduisent de façon suffisante la synthèse des coenzymes du folate pour produire une bactériostase. Lorsque les deux agents agissent ensemble, la superposition de leurs effets effectue une inhibition complète de la synthèse et entraîne la mort de l'organisme. Ainsi, l'effet de cette double action vise à réduire les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de chaque agent (synergie) et à convertir l'action bactériostatique en une action bactéricide.

Par conséquent, l'action d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION dépend de la capacité à la fois du sulfaméthoxazole et du triméthoprim d'influer sur le métabolisme du folate de la bactérie; cependant, afin de conserver son effet thérapeutique, APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ne doit pas influencer sur le métabolisme du folate chez l'hôte. Puisque le sulfaméthoxazole n'affecte que la synthèse *de novo* de l'acide dihydrofolique par bactéries, il n'affecte pas le métabolisme du

folate chez les animaux. Puisque chez les animaux, comme chez les bactéries, le folate doit être recyclé à la forme active par dihydrofolate réductase, on peut s'attendre à ce que le triméthoprime affecte le métabolisme du folate des mammifères. Par contre, parmi les inhibiteurs de folate semblables, le triméthoprime a été choisi spécialement pour sa faible toxicité chez les animaux et sa toxicité élevée chez les bactéries. Cette différence a été depuis expliquée par le fait que l'affinité entre le triméthoprime et la dihydrofolate réductase des bactéries est de quelque 40 000 fois plus élevée qu'avec l'enzyme mammifère correspondant.

10.3 Pharmacocinétique

Les pics plasmatiques de l'association le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont plus élevés et sont atteints plus rapidement une heure après la perfusion intraveineuse de l'association le sulfaméthoxazole et le triméthoprime qu'après l'administration par voie orale d'une dose équivalente. Les concentrations plasmatiques, la demi-vie d'élimination et les taux d'excrétion urinaires ne montrent aucune différence significative à la suite d'une administration orale ou intraveineuse.

Absorption : Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont rapidement absorbés après l'administration par voie orale. Des concentrations détectables des deux médicaments apparaissent dans le sang après environ cinq minutes, atteignant des concentrations substantielles en une heure. Les pics plasmatiques des deux composés sont habituellement atteints après deux à quatre heures et se maintiennent pendant environ sept heures. Des concentrations sont encore détectables après 24 heures. Lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance, les concentrations sanguines sont semblables à celles obtenues lorsque les médicaments sont administrés séparément, indiquant ainsi l'absence d'effet mutuel sur l'absorption.

Distribution : Le rapport d'une partie de triméthoprime pour cinq parties de sulfaméthoxazole atteint des concentrations sériques médicamenteuses dans un rapport d'environ 1:20, soit un rapport jugé optimal contre une vaste gamme de bactéries. Contrairement au sulfaméthoxazole, le triméthoprime est concentré dans les tissus; du matériel biopsié auprès d'un petit nombre de patients recevant une dose préopératoire de triméthoprime a indiqué que la concentration de triméthoprime dans les tissus dépassait la concentration plasmatique échantillonnée en même temps – plus marquée dans le poumon (10 fois plus). On constate la même tendance chez les animaux. On a également observé que les concentrations de triméthoprime étaient plus élevées dans les expectorations que dans le plasma à la suite de l'administration orale de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les concentrations des deux médicaments se sont également bien maintenues dans la lymphe et les liquides tissulaires.

Dans le sérum, le degré de liaison du triméthoprime aux protéines plasmatiques varie selon la concentration, mais s'élève normalement à 44 %. Le sulfaméthoxazole se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 70 %. L'ajout de sulfaméthoxazole a réduit de 3 à 4 % la liaison du triméthoprime, mais aucune modification de la liaison du sulfaméthoxazole aux protéines (environ 66 %) n'a été observée à des concentrations thérapeutiques des deux médicaments.

Métabolisme et excrétion : Des études menées sur les composants individuels administrés séparément indiquent qu'en présence d'un apport élevé en liquide, soit environ 50 % de la dose de triméthoprime ingérée par voie orale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en moins de 24 heures, alors qu'en présence d'un faible apport en liquide, la proportion est d'environ 40 %. Le sulfaméthoxazole est métabolisé de façon plus extensive que le triméthoprime, par acétylation, oxydation ou glucuronidation. Sur une période de 72 heures, environ 85 % de la dose peut être retrouvée dans l'urine sous forme inchangée ainsi que sous forme de son principal métabolite (N4-acétylé). Environ 10 % du médicament est excrété sous forme de métabolites ayant peu ou pas d'activité antibactérienne. Une certaine quantité de triméthoprime est excrétée dans la bile, où l'on

obtient des concentrations deux fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. Toutefois, puisqu'il y a réabsorption presque complète du médicament, très peu se retrouve dans les selles. Des études effectuées au moyen de triméthoprime radiomarqué ont démontré qu'il est presque complètement absorbé après une prise orale chez l'homme; moins de 4 % de la radioactivité s'est retrouvée dans les selles sur une période de six jours. La radioactivité a été éliminée du plasma et de l'urine dans une proportion presque identique; la quantité presque entière d'une dose orale étant excrétée dans l'urine en moins de 48 heures. La demi-vie biologique du triméthoprime a été calculée à 10 heures (plage de 6,2 à 12 heures chez quatre patients), ce qui correspond à la demi-vie du sulfaméthoxazole de 9 à 11 heures déterminée chez l'homme.

Le sulfaméthoxazole ingéré par voie orale est excrété dans l'urine en moins de 24 heures dans une proportion de 25 à 50 %. De la quantité excrétée, environ la moitié est constituée du dérivé acétylé N4, le cinquième sous forme de N4 conjugué, le sixième sous forme intacte et environ le dixième est constitué d'un autre composé libre N4.

Bien que la quantité de chaque médicament excrété soit similaire, qu'il soit administré séparément ou en concomitance, le mode d'excrétion par le rein est fort différent. Sharpstone a démontré la réabsorption nette par le tubule de sulfaméthoxazole filtré, du moins chez les patients dont la fonction rénale est normale, alors qu'avec le triméthoprime, le mécanisme d'excrétion est par sécrétion tubulaire chez les patients dont la fonction rénale est normale ou altérée.

L'augmentation urinaire a produit une augmentation de la clairance rénale du sulfaméthoxazole. Elle est indépendante du pH de l'urine lorsqu'il était inférieur à 7, mais s'est accrue à l'alcalinisation de l'urine au-delà d'un pH de 7. La clairance du triméthoprime n'a pas été affectée par l'altération du débit urinaire, mais on observe une nette augmentation à la chute du pH urinaire.

Populations et états pathologiques particuliers

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une atteinte rénale, l'excrétion du sulfaméthoxazole n'a été que légère, alors que l'excrétion du triméthoprime a nettement diminué en présence d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients souffrant de grave insuffisance hépatique, car l'absorption et la biotransformation du triméthoprime et du sulfaméthoxazole pourraient être altérées.

Patients plus âgés

Chez les patients plus âgés, on a observé une légère réduction de la clairance rénale du sulfaméthoxazole mais pas du triméthoprime.

Population pédiatrique

Voir [4.2 schémas posologiques particuliers](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être entreposé à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Les ingrédients actifs d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION sont composés d'une association de sulfaméthoxazole et triméthoprimé établie dans un rapport de 5 :1.

Nom propre : Sulfaméthoxazole

Nom chimique : N₁-(5-méthyl-3-isoxazoly) sulfanilamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₁N₃O₃S et 253,31 g/mol

Formule de structure :

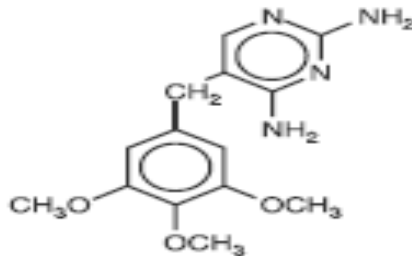


Propriétés physicochimiques : Le sulfaméthoxazole est un composé cristallin blanc à blanc cassé, presque inodore. Son point de fusion est de 167 °C.

Nom propre : Triméthoprimé

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

Formule de structure :



Formule moléculaire et Masse moléculaire : C₁₄H₁₈N₄O₃ et 290,32 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Le triméthoprime est une poudre cristalline de couleur blanche ou crème au goût amer. Son point de fusion se situe entre 199 °C et 203 °C. Il est soluble dans l'eau à 0,4 mg/mL.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité standard à double permutation portant sur une dose unique ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et l'importance de l'absorption du sulfaméthoxazole et du triméthoprime après une dose orale unique de 800 mg de sulfaméthoxazole et de 160 mg de triméthoprime administrée sous forme de 20 mL de BACTRIM^{MD} en suspension (200-40 mg/5 mL) ou de 20 mL d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION (200-40 mg/5 mL) ont été mesurées et comparées. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Sulfaméthoxazole (20 mL x 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg de triméthoprime per 5 mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (mcg•h/mL) | 543,70 549,37 (14,44) | 549,27 553,54 (12,56) | 99,0 | 95,3 -102,8 |
| ASC _i (mcg•h/mL) | 574,29 579,40 (13,30) | 572,54 576,48 (11,82) | 100,3 | 97,0 – 103,7 |
| C _{max} (mcg/mL) | 43,09 43,48 (13,46) | 43,73 44,03 (11,72) | 98,5 | 92,5 – 105,0 |
| T _{max} ³ (h) | 2,00 (1,00 – 6,00) | 1,00 (0,50 – 6,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 9,00 (13,05) | 8,74 (14,11) | | |
| ¹ APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg triméthoprime per 5 mL, suspension orale (Apotex Inc.) ² BACTRIM ^{MD} 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg triméthoprime per 5 mL, oral suspension (Hoffmann-La Roche Limited, Canada) ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. | | | | |

| Triméthoprim (20 mL x 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg de triméthoprim per 5 mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (mcg•h/mL) | 16,35 16,86 (23,67) | 17,23 17,57 (19,73) | 94,9 | 89,3 – 100,8 |
| ASC _i (mcg•h/mL) | 18,85 19,28 (21,09) | 19,05 19,42 (19,56) | 98,9 | 94,9 – 103,2 |
| C _{max} (mcg/mL) | 1,29 1,31 (14,84) | 1,33 1,35 (14,16) | 96,9 | 92,9 – 101,1 |
| T _{max} ³ (h) | 2,25 (0,50 – 4,00) | 1,75 (0,50-3,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 9,22 (16,52) | 8,72 (13,49) | | |
| ¹ APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg triméthoprim per 5 mL, suspension orale (Apotex Inc.) ² BACTRIM ^{MD} 200 mg sulfaméthoxazole/40 mg triméthoprim per 5 mL, oral suspension (Hoffmann-La Roche Limited, Canada) ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. | | | | |

15 MICROBIOLOGIE

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION (sulfaméthoxazole et triméthoprim) est bactéricide *in vitro* contre les organismes Gram-positifs et Gram-négatifs qui figurent dans la liste du tableau 4.

Activité *in vitro* : En général, le triméthoprim est plus actif que le sulfaméthoxazole contre la plupart des espèces bactériennes (voir le [tableau 2](#)). Des exceptions notables sont à signaler, notamment *Neisseria gonorrhoeae* et *Pseudomonas aeruginosa* (qui sont généralement insensibles à ces médicaments).

Tableau 2

COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ *IN VITRO* DU TRIMÉTHOPRIME ET DU SULFAMÉTHOXAZOLE

| | CMI (mcg/mL) | |
|---|-----------------|------------------|
| | Triméthoprim | Sulfaméthoxazole |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0,4 | 100 (± 25) |
| <i>Diplococcus pneumoniae</i> , <i>type II</i> | 1 | 32 (± 16) |
| <i>Viridans streptococci</i> | 0,25 | 8 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 0,5 | 100 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 4 | 50 |

| | CMI (mcg/mL) | |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|
| | Triméthopri­me | Sulfaméthoxazole |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,2 | 4 |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | 8 | > 100 |
| <i>Corynebacterium pyogenes</i> | 0,4 | > 100 |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | 0,4 | > 100 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 50 | 16 (± 8) |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 250 | > 1 000 |
| <i>Nocardia asteroides</i> | 10 | 5 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,2 | 8 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0,1 | 3 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,5 | 16 |
| <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> | 0,5 | 10 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 3 | > 100 |
| <i>Salmonella typhi</i> | 0,4 | 4 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | 0,3 | 10 |
| <i>Shigella spp.</i> | 0,4 | 4 |
| <i>Vibrio comma</i> | 0,8 | 32 |
| <i>Pasteurella septica</i> | 0,1 | 8 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,12 | > 50 |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 3 | 100 |
| <i>Moraxella lacunata</i> | 4 | 8 (± 2) |
| <i>Proteus spp.</i> | 1 | 8 |
| <i>Providencia B</i> | 1 | 30 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | > 100 | 25 |
| <i>Pseudomonas pseudomallei</i> | 4 | 10 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 12 | 1,6 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 8 | 1,5 |

Les activités ont été comparées sur gélose nutritive (Wellcome) contenant 5 % de sang lysé de cheval. Pour *Neisseria* et *Haemophilus spp.*, le milieu a été chauffé à 80 °C pendant 5 minutes et dans le cas de *Mycobacterium tuberculosis*, un milieu de culture de Peizer et Schacter a été utilisé.

Démonstration de la synergie

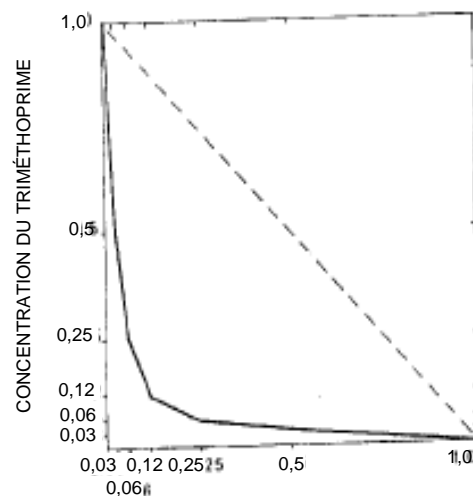
En testant le triméthopri­me et le sulfaméthoxazole, à la fois séparément et en association, la synergie a pu être démontrée *in vitro*. Elle est indiquée par un ou tous les éléments suivants :

1. réduction de la concentration minimale inhibitrice de chaque médicament lorsqu'ils sont utilisés en association;
2. augmentation de la taille de la zone d'inhibition entourant le disque de l'association médicamenteuse;
3. augmentation de l'activité bactéricide lorsque les médicaments sont utilisés en association.

La réduction de la CMI varie en fonction du rapport de médicaments présents, et il a été démontré que le taux optimal, tel qu'il est mesuré par une réduction maximale de la CMI des deux médicaments, est celui dans lequel les médicaments sont présents en proportion correspondant à leur CMI respective en monothérapie. Mentionnons cependant qu'une potentialisation peut être observée dans une vaste gamme de rapports. À l'excès de l'un des deux médicaments, le rapport de l'autre est réduit de façon notable, s'établissant en dessous du rapport optimal, produisant néanmoins un effet synergique.

Figure 2

CONCENTRATION DU SULFAMÉTHOXAZOLE



CONCENTRATION DU SULFAMÉTHOXAZOLE : Isobologramme montrant la synergie entre le triméthoprim et le sulfaméthoxazole. Concentrations requises pour produire une inhibition de la croissance bactérienne dans une proportion de 50 %.

Le rapport optimal est également variable et peut être différent pour chaque organisme en raison de la large gamme variable de sensibilités des organismes au triméthoprim et au sulfaméthoxazole. Puisque, en général, le triméthoprim est environ 20 à 100 fois plus actif que le sulfaméthoxazole, les chercheurs ont préféré utiliser un rapport fixe se rapprochant du rapport modal optimal en examinant la sensibilité accrue des souches à l'association. Le rapport 1:20 est le plus couramment utilisé et des exemples de l'augmentation de l'activité sont illustrés au [tableau 3](#).

Tableau 3
EFFET SUR LA CMI DE L'ASSOCIATION D'UNE PARTIE DE TRIMÉTHOPRIME À 20 PARTIES
DE SULFAMÉTHOXAZOLE

| Organisme | CMI (mcg/mL) | | | |
|-------------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|
| | Sulfaméthoxazole | | Triméthoprim | |
| | Seul | Association | Seul | 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 | 0,3 | 1,0 | 0,015 |
| <i>Haemophilus 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> | 3,0 | 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 gonorrhoeae</i> | 27 | 1,0 | 14,4 | 0,540 |

Le [tableau 4](#) indique la fréquence de cas de sensibilité de 49 165 souches de 40 espèces à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole obtenue au terme de 28 études. Un disque d'antibiogramme contenant 1,25 mcg de triméthoprim et 23,75 mcg de sulfaméthoxazole a été utilisé aux fins de chaque étude en utilisant milieu de culture différent.

Tableau 4
FRÉQUENCE DE CAS DE SENSIBILITÉ AU TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

| Espèce | 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>St. pyogenes</i> | 757 | 699 | 92,3 |
| <i>St. viridans</i> | 873 | 803 | 91,9 |
| <i>Streptococci</i> | 191 | 102 | 53,4 |
| <i>St. 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 |

| Espèce | Nombre total de souches | Souches sensibles | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| | | Total | % |
| <i>Proteus spp.</i> | 3 142 | 2 436 | 77,5 |
| <i>Pr. vulgaris</i> | 610 | 402 | 65,9 |
| <i>Pr. mirabilis</i> | 2 730 | 2 337 | 85,6 |
| <i>Pr. morgani</i> | 183 | 160 | 87,4 |
| <i>Pr. rettgeri</i> | 498 | 431 | 86,5 |
| <i>Providencia A</i> | 133 | 104 | 78,2 |
| <i>Klebs.-Enterobacter</i> | 670 | 458 | 68,4 |
| <i>Kl. edwardsii</i> | 2 | 2 | 100,0 |
| <i>Enterobacter</i> | 1 344 | 1 169 | 86,9 |
| <i>Ent. 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>Sh. dysenteriae</i> | 12 | 8 | 66,7 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 3 081 | 600 | 19,5 |
| <i>Ps. pseudomallei</i> | 12 | 6 | 50,0 |
| <i>Citrobacter</i> | 202 | 184 | 91,1 |
| <i>Serratia</i> | 28 | 26 | 92,9 |
| <i>Paracolobactrum</i> | 84 | 59 | 70,2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 284 | 218 | 76,8 |
| <i>Flavobacterium</i> | 2 | 2 | 100,0 |
| <i>Achromobacter</i> | 160 | 124 | 77,5 |
| <i>Arizona sp.</i> | 18 | 10 | 55,6 |
| <i>Alcaligenes sp.</i> | 150 | 127 | 84,7 |
| <i>Groupe AD</i> | 4 | 4 | 100,0 |
| <i>Cory. diphtheriae</i> | 2 | 2 | 100,0 |
| <i>Acinetobacter</i> | 16 | 15 | 93,7 |
| <i>Aeromonas</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 spp.* et de *Lactobacillus* est d'un intérêt particulier puisque ces bactéries composent la majeure partie de la flore intestinale. Administré pendant 10 jours à 12 adultes volontaires, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a éliminé toute la famille *Enterobacteriaceae* dans les selles, sans toutefois affecter ni l'un ni l'autre des groupes bactériens antérieurs. L'absence d'effet sur ces deux groupes importants est fort probablement responsable de la rareté des cas de troubles intestinaux pendant le traitement par le sulfaméthoxazole et le triméthoprime.

Le triméthoprime et les souches résistantes aux sulfamides

L'effet synergique d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION repose sur le fondement théorique voulant que le sulfaméthoxazole réduise la quantité de dihydrofolate synthétisée par l'organisme infectieux (entraînant habituellement la bactériostase) et qu'une petite quantité additionnelle de triméthoprime produise une inhibition complète de la conversion du folate à sa forme active (entraînant habituellement la mort de la cellule bactérienne).

Examiné par des méthodes de sensibilité classiques, un organisme est considéré comme résistant aux sulfamides quand sa croissance macroscopique n'est pas affectée. Par définition, la « résistance » ne signifie pas nécessairement que le sulfamide n'a pas réduit la biosynthèse du folate de l'organisme. Selon l'activité enzymatique, des preuves indirectes montrent que la teneur en dihydrofolate de telles souches résistantes aux sulfamides est, en fait, réduite en présence de sulfamides, bien que cette réduction ne soit pas aussi marquée que celle observée chez les souches sensibles aux sulfamides. Par conséquent, en présence de sulfaméthoxazole, l'effet du triméthoprime sur ces souches résistantes aux sulfamides devrait donc être renforcé, puisque la quantité de substrat contre laquelle le triméthoprime fait concurrence est réduite. Bien que la bactérie *Streptococcus faecalis* soit souvent considérée comme indifférente à la présence de sulfamides, il a pourtant été établi que la sensibilité de cet organisme (et des souches de la bactérie *Escherichia coli* résistantes aux sulfamides) s'est accrue de façon substantielle par l'ajout du triméthoprime. Des preuves plus convaincantes peuvent même être obtenues en utilisant le procédé de diffusion.

Bien que les disques d'antibiogramme de sulfamides ne produisent aucune zone d'inhibition pour la bactérie *Streptococcus faecalis*, les disques à 23,75 mcg de sulfaméthoxazole et 1,25 mcg de triméthoprime produisent des zones plus étendues où la croissance de la bactérie *Streptococcus faecalis* est inhibée comparativement aux disques à 1,25 mcg de triméthoprime. La différence de taille disparaît à la présence d'acide para-aminobenzoïque.

Renversement de l'activité du triméthoprime

Le triméthoprime agit en portant atteinte à 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 invalider l'activité antibactérienne d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION chez l'hôte.

In vitro, à 1 mcg/mL, l'acide folinique n'affecte que la sensibilité de *Streptococcus faecalis*, un organisme reconnu pour utiliser le folate exogène. *In vivo*, lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée chez la souris infectée par *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella schottmuelleri* et *Salmonella typhimurium*, l'acide folinique n'affecte pas la capacité du triméthoprime à potentialiser l'activité antibactérienne du sulfaméthoxazole.

L'interférence *in vitro* avec l'action du triméthoprime et des sulfamides par thymidine soulève la question à savoir si la thymidine peut affecter l'activité *in vivo*. Des études expérimentales menées chez le hamster indiquent que la thymidine se dégrade rapidement *in vivo*. Selon les expériences avec la souris ayant reçu des doses élevées par voie intrapéritonéale, ce nucléoside n'a pas eu d'incidence sur la protection assurée par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole contre *Proteus vulgaris*.

Acquisition de la résistance

Soumis à un inoculum léger, la sensibilité ne manifeste que très peu de changement au repiquage en série en présence de triméthoprime; cependant, la résistance se développe rapidement avec un inoculum lourd. Dans le cas de souches sensibles aux sulfamides, l'émergence de ces mutations est considérablement retardée par la présence de sulfaméthoxazole. L'effet retardateur dépend, cependant, du degré de résistance aux sulfamides et est minimal dans le cas de souches hautement résistantes.

Récemment, la présence de facteurs R conférant une forte résistance au triméthoprime a été observée chez des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* isolées de l'homme et de l'animal.

Un facteur conférant une forte résistance au triméthoprim-sulfamide a été détecté dans une souche de la bactérie *Escherichia coli* et dans une souche de *Klebsiella aerogenes*. Les deux souches ont été isolées dans l'urine infectée de patients humains.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë menées chez le rat et portant sur les composants séparés ainsi que sur le triméthoprim et le sulfaméthoxazole associés dans un rapport de 1:5 ont démontré les valeurs DL₅₀ suivantes :

| | Sulfaméthoxazole | Triméthoprim | 1:5 |
|--------------------------------|------------------|--------------|-------------|
| Rats (adultes), voie orale | 2 000 mg/kg | 1 500 mg/kg | 6 500 mg/kg |
| Rats (nouveau-nés), voie orale | 1 360 mg/kg | 195 mg/kg | 1 160 mg/kg |

Études de toxicité subaiguë

Des doses quotidiennes de 33, 100 et 300 mg/kg de triméthoprim et de 133, 400 et 1 200 mg/kg de sulfaméthoxazole ont été administrées pendant un mois à de jeunes singes Rhésus n'ayant pas atteint la maturité sexuelle. Les composés ont été également coadministrés; les plus faibles doses étant associées, de même pour les doses les plus élevées. Des effets sur le gain de poids ont été notés. La perte de poids a été observée chez les groupes à posologie intermédiaire et élevée ayant reçu le traitement d'association. Des changements provoqués sur le plan de l'hématopoïèse correspondaient à l'action du triméthoprim perturbant l'activité de la dihydrofolate réductase. Aussi, à de fortes doses, les sulfamides entraînent une altération hypoplasique et hématopoïétique. Chez la moitié des animaux ayant reçu des doses élevées, on a observé une augmentation du taux sérique d'urée.

Une étude semblable menée chez le rat a fourni des résultats similaires. De plus, certains changements associés au sulfamide ont été observés dans la glande thyroïde et l'hypophyse, notamment une augmentation du poids et des modifications épithéliales. On a noté des changements dans les tissus adipeux du foie des singes et des rats ayant reçu des doses moyennes et élevées.

Études de toxicité chronique

Six mois

Des études de toxicité échelonnées sur une période de six mois et portant sur l'association du triméthoprim et du sulfaméthoxazole (rapport 1:2) ont été menées chez la rate et le singe recevant des doses orales quotidiennes variant entre 99 et 900 mg/kg.

Les doses quotidiennes de 99 mg/kg administrées pendant six mois ont été bien tolérées chez les deux espèces qui n'ont présenté que des signes négligeables de toxicité; la dose de 300 mg/kg a été bien tolérée chez le singe, mais semble avoir compromis la croissance chez le rat; deux des dix animaux de ce groupe sont morts. À 900 mg/kg, des effets marqués sur la croissance et sur la survie se manifestent chez les deux espèces.

Des examens histopathologiques réalisés sur plus de 20 tissus différents de chacune des espèces et ont révélé une réduction de l'hématopoïèse chez les deux espèces des groupes de posologie à 300 et de 900 mg/kg et quelques modifications mineures avec la dose de 99 mg/kg. Ces modifications de la moelle osseuse sont associées à l'interférence du triméthoprime dans l'activité de la dihydrofolate réductase. D'autres altérations des tissus attribuées à l'action médicamenteuse ayant été observées chez le rat et non chez le singe, ont été l'hyperplasie thyroïdienne et les effets cytologiques de l'hypophyse, les deux étant associés à la fraction sulfamidée.

Entre 12 et 14 mois

Des études de toxicité portant sur le triméthoprime et le sulfaméthoxazole administrés par voie orale, isolément ou en association dans un rapport de 1:5, ont été menées sur le singe et le rat. Chez le singe, des doses variaient de 10 + 50 à 60 + 300 mg/kg administrées six jours par semaine pendant 52 semaines. Chez le rat, les doses variant de 5 + 25 à 120 + 600 mg/kg par jour ont été administrées quotidiennement pendant 60 semaines.

Chez le singe, l'association dans un rapport 1:5 n'a produit aucun effet significatif relié aux composés, sauf une prise de poids légèrement inférieure à celle du groupe de posologie 60 + 300 mg/kg.

Chez le rat, une hyperplasie de la thyroïde dont la gravité est liée à la dose s'est manifestée après 13 semaines chez tous les animaux ayant reçu le sulfaméthoxazole. Cette hyperplasie a évolué vers la formation de nodules ou d'adénomes chez certains rats après avoir reçu des doses aussi faibles que 50 mg/kg par jour pendant 52 semaines, et vers l'envahissement vasculaire local et à des métastases pulmonaires après avoir reçu des doses aussi faibles que 150 mg/kg par jour pendant 60 semaines. Des modifications hypophysaires (larges cellules pâles, souvent vacuolisées), considérée comme secondaires à l'altération de la thyroïde, ont été observées chez quelques rats dans tous les groupes recevant le sulfaméthoxazole.

Le phénomène d'hyperplasie thyroïdienne chez le rat a été associé à un certain nombre de sulfamides et à des médicaments antithyroïdiens. On considère que l'hyperplasie thyroïdienne se produit par l'influence de ces médicaments pour compenser l'insuffisance de la synthèse des hormones thyroïdiennes; il a été affirmé qu'il est possible de prévenir, voire renverser cette hyperplasie par l'hormone thyroïdienne. La progression de l'hyperplasie thyroïdienne vers la formation de nodules ou d'adénomes chez le rat est une observation qui a été rapportée antérieurement dans la documentation sur les médicaments antithyroïdiens, le thiouracil et la thiourée. On estime que, dans le cadre de ces études, la production de tumeurs thyroïdiennes était causée non pas par une action carcinogène directe des médicaments, mais plutôt par une stimulation prolongée et excessive de l'épithélium thyroïdien causée par la sécrétion de thyrotrope de l'hypophyse.

D'autres modifications associées au traitement par le sulfaméthoxazole exposées dans nos études sur les animaux sont : hausse du taux de phosphatase alcaline liée à la dose, réduction du poids pondéral moyen liée à la dose, légère réduction de l'hématopoïèse, atrophie testiculaire, calcification rénale en foyer et légère augmentation de la vacuolisation des tissus adipeux du foie et du rein.

Études de la tolérance chez l'humain

Étude de toxicité chronique et de la tolérance

Une étude à double insu, contrôlée par placebo et conçue pour évaluer la tolérance chez l'humain et les effets potentiellement toxiques d'un traitement d'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:5 administré par voie orale, a été menée auprès de 36 hommes normaux et en bonne santé pendant une période de 13 semaines. À l'issue de l'étude, il semble que les deux doses (80 + 400 et 160 + 800 mg/kg trois fois par jour) de médicaments aient été bien tolérées; seuls quelques effets indésirables mineurs, mais facilement renversables se sont manifestés. L'étude de deux sujets a été abandonnée en raison d'une glossophytie récurrente.

Étude de la fonction thyroïdienne

Des tests de la fonction thyroïdienne (mesure du taux d'iode lié aux protéines sériques et du taux sérique de cholestérol) ont été effectués auprès de 25 patients ayant reçu entre deux et quatre comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprime par jour pendant une période de 35 à 760 jours. De ces patients, aucun n'a présenté de perturbation de la fonction thyroïdienne. Un patient a présenté un goitre diffus de la thyroïde et une augmentation de la captation de ¹³¹I alors qu'un autre patient présentait un léger goitre diffus après 120 jours de traitement.

Reproduction et tératologie

Une recherche en trois phases, comprenant une étude sur la fertilité et la performance reproductive générale, une étude périnatale et postnatale chez le rat et une étude tératologique sur le rat et le lapin, a été effectuée en coadministrant le triméthoprime et le sulfaméthoxazole par voie orale dans un rapport de 1:5. Les doses, seules et combinées, ayant fait l'objet de la recherche, étaient : 70 + 350, 30 + 150, 15 + 75, 0 + 350, 0 + 150, 0 + 75 et 14 + 0 ou 70 + 0 mg/kg.

Parmi les effets liés au médicament observés dans le cadre de la recherche, on a constaté une réduction du gain pondéral à la huitième semaine chez les mâles participant à l'étude de fertilité et de la performance de reproduction générale à des doses de 150 ou 350 mg/kg de sulfaméthoxazole, seules ou en combinaison, et un taux accru de mortalité maternelle dans le cadre de l'étude de la tératologie chez le lapin à des doses équivalentes. Dans l'une des 18 portées du groupe recevant des doses élevées en association, quatre des huit lapereaux présentaient des anomalies. Deux ont présenté des malformations osseuses et deux autres des queues enroulées, des reins manquants ou petits, l'absence de paupière et un a présenté également une déformation des ventricules latéraux du cerveau. Les incidences de reins petits et sous-développés ont été telles qu'elles soulèvent la question des rapports de doses. Selon l'étude de tératogénéicité chez les rats, des incidences de reins petits et sous-développés ont été notées : dans le groupe témoin : 0; groupes recevant l'association (dose de 420 mg/kg) : 6 (8,5 %), (dose de 180 mg/kg) : 3 (4,7 %), (dose de 90 mg/kg) : 2 (3,2 %). D'autres malformations observées dans le groupe recevant 420 mg/kg ont été l'incidence de cloison nasale incomplète et deux fœtus présentant des ouvertures anormalement larges des ventricules latéraux. La performance reproductive et la fertilité et le développement fœtal tardif n'ont pas été causés par le schéma posologique utilisé.

Fertilité

Au cours de ces études, les animaux ont reçu, par voie orale, une dose quotidienne de l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole dans un rapport de 1:5 pendant 60 jours avant l'accouplement se poursuivant jusqu'au sevrage.

Chez le rat recevant la dose de 600 mg/kg, on a constaté une baisse légère et non significative du taux de conception. Le nombre de sujets vivants par portée et au sevrage était inférieur à celui du

groupe témoin. Une légère perturbation du cycle œstral et de la numération des spermatozoïdes a également été notée.

À la dose de 200 mg/kg, le taux de conception était légèrement plus faible que celui du groupe témoin, toutefois les autres effets observés avec la dose plus élevée n'ont pas été notés.

Chez le lapin, une dose orale quotidienne de 600 mg/kg, même divisée, a provoqué des vomissements, menant ainsi à l'abandon de cette étude. La dose de 200 mg/kg n'a pas eu d'effet significatif sur le taux de conception ni sur le nombre de sujets vivants par portée ni sur le poids moyen de la progéniture à la naissance et au sevrage.

Tératogénicité

Pour ces études, les rates et les lapines ont reçu des doses quotidiennes par sonde gastrique du jour 8 au jour 16 de la gestation ou au cours d'un seul jour pendant la gestation (rate seulement). Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole ont été utilisés seuls, dans un rapport de 1:4 ou de 1:2.

Chez le rat, une dose de 500 mg/kg de triméthoprimé administrée n'importe quel jour entre les jours 8 et 16 de la gestation n'a pas eu d'effet sur les femelles ou sur leurs fœtus. Une seule dose de 2 000 mg/kg de triméthoprimé s'est avérée mortelle pour la plupart des fœtus lorsqu'elle a été administrée le jour 8 ou 9, et a provoqué un taux élevé d'incidences de malformations lorsqu'elle a été administrée les jours 10, 11 ou 12. Cependant, l'incidence de ces malformations a diminué rapidement lorsque la dose était administrée à partir du 13^e jour.

En ce qui a trait aux deux composés, les anomalies les plus courantes observées chez le rat ayant reçu la dose quotidienne du jour 8 au jour 16 de la gestation ont été une palatoschisis survenue après la dose de 200 mg/kg de triméthoprimé seul et à la dose de 640 mg/kg de sulfaméthoxazole seul. Des doses plus élevées de triméthoprimé ont provoqué des anomalies osseuses et une exencéphalie attribuables à son pouvoir de perturber l'activité de la dihydrofolate. Il est possible d'éviter les anomalies en administrant de l'acide folinique par voie sous-cutanée. Aucune anomalie fœtale n'a été observée à des doses quotidiennes de 160 mg/kg ou moins de triméthoprimé ou de 512 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole. À l'emploi d'une combinaison triméthoprimé-sulfaméthoxazole dans un rapport de 1:4, des malformations se sont manifestées à des doses entre 128 mg/kg et 160 mg/kg de triméthoprimé et entre 512 mg/kg et 640 mg/kg de sulfaméthoxazole. Il semble se produire une synergie distincte avec l'association dans un rapport de 1:2.

Chez les lapines ayant reçu le médicament sur une base quotidienne pendant l'organogénèse (jours 8 à 16), aucun effet tératogène n'a été observé dans le cas de l'association dans un rapport 1:4 ou de ses composants. Bien qu'aucun effet important sur l'incidence de mortalité fœtale n'ait été noté à des doses quotidiennes de 125 mg/kg de triméthoprimé, 500 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole ou à une combinaison de 312,5 mg/kg, l'incidence de mortalité fœtale avant terme a été supérieure à celle des groupes ayant reçu le triméthoprimé, à l'exception de celui recevant la dose de 62,5 mg/kg. Les lapines gestantes ont mieux toléré l'association que le sulfaméthoxazole seul.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. SEPTRA^{MD} pour injection (sulfaméthoxazole et triméthoprimé solution, 80 mg et 16 mg), numéro contrôle de la présentation 245929, Monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc. (29 mars 2021).

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION

Sulfaméthoxazole et triméthopriime en suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION** et lors de chaque renouvellement de prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet **APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION**.

Mises en garde et précautions importantes

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut causer de graves effets secondaires. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION et sollicitez immédiatement des soins médicaux :

- Graves réactions cutanées potentiellement mortelles, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
- Une maladie du foie appelée nécrose hépatique fulminante qui peut mettre votre vie en danger.
- Une maladie du sang dont :
 - agranulocytose, où le nombre des globules blancs dans le sang chute dangereusement.
 - une maladie sanguine appelée anémie aplasique, alors que la moelle osseuse est incapable de faire suffisamment de cellules sanguines et de prévenir leur endommagement.
 - Une autre maladie du sang connue sous le nom de thrombopénie immunitaire et peut s'avérer mortelle.
- Une réaction allergique au niveau des poumons et des voies respiratoires. Les voies aériennes se referment et rendent la respiration difficile. Cette réaction peut s'avérer fatale si le patient n'obtient pas d'aide médicale.

Pour les symptômes et plus d'information voir :

- la rubrique « [Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre...](#) »
- la rubrique « [Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION?](#) »

Quelles sont les raisons d'utiliser APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION?

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est utilisé pour traiter :

- les infections des voies urinaires;
- les infections pulmonaires comme la bronchite ou la pneumonie (une infection pulmonaire causée par des champignons);
- les infections gastro-intestinales (estomac et intestin) comme le choléra ou la dysenterie;
- la nocardiose, une infection qui peut toucher les poumons, ou d'autres parties de l'organisme;
- la brucellose, une maladie qui se propage des animaux aux humains. Pour le traitement de la brucellose, il est utilisé en association avec un autre médicament, soit la gentamicine ou la rifampicine.

Les médicaments antibactériens comme APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien qu'il soit possible que vous vous sentiez mieux peu après avoir commencé le traitement, APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être pris exactement comme indiqué. La mauvaise utilisation ou la surutilisation d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peuvent entraîner la prolifération des bactéries qui ne sont pas tuées par APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION (résistance). Cela signifie qu'il est possible qu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ne soit plus efficace pour vous traiter à l'avenir.

Comment APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION agit-il?

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION contient deux antibiotiques différents appelés le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Ces deux antibiotiques travaillent de concert pour éliminer, ou ralentir, voire inhiber, la prolifération des microorganismes (bactéries, champignons) qui causent la maladie. Ceci signifie qu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut être administré pour prévenir ou traiter certains types de maladies infectieuses.

Quels sont les ingrédients d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION?

Ingrédients médicinaux : Sulfaméthoxazole et triméthoprime

Ingrédients non médicinaux : Arôme artificiel de cerise, carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, colorant d'amarante, cyclamate de sodium, eau purifiée, glycérine, jaune FD&C n° 6, polysorbate et solution de sorbitol.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Suspension Orale : contenant 40 mg de sulfaméthoxazole et 8 mg de triméthoprime dans 5 mL. Fourni en bouteilles de 100 mL et 400 mL.

Ne prenez pas APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION si :

- vous êtes allergique au sulfaméthoxazole, au triméthoprime ou à tout autre ingrédient d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION;
- vous êtes allergique aux médicaments appelés sulfamides. On peut citer par exemple les sulfonilurées (comme le gliclazide et le glibenclamide). Parlez avec votre médecin si vous êtes allergique à un médicament et que vous n'êtes pas certain s'il s'agit d'un sulfamide;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez un problème sanguin;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez

- on vous a dit que vous souffrez d'un rare trouble sanguin appelé porphyrie, qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux.

Enfants

Si le traitement est destiné à votre enfant, APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ne doit pas être administré si votre enfant est âgé de moins de 2 mois.

Si vous n'êtes pas sûr si les situations décrites ci-dessus s'appliquent à vous, parlez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :

- vous avez des allergies sévères ou de l'asthme;
- vous n'avez pas suffisamment d'acide folique (une vitamine) dans votre corps, une affection appelée carence en folates;
- vous êtes en état d'insuffisance pondérale (maigre) ou de malnutrition;
- vous avez une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphatedéshydrogénase;
- vous présentez un trouble rare du sang appelé porphyrie, qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez un taux bas de sodium ou d'albumine dans le sang;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez un quelconque trouble grave du sang ou des tissus hématopoïétiques, comme une diminution du nombre de cellules sanguines;
- vous avez actuellement une maladie du cœur ou des poumons qui peut entraîner une accumulation de liquide dans votre organisme;
- vous avez un trouble héréditaire appelé phénylcétonurie et vous ne suivez pas un régime alimentaire spécial pour prendre en charge cette affection;
- vous êtes infecté par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- vous avez des troubles rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

Utilisation chez les patients âgés

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets secondaires graves lorsqu'ils reçoivent APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION. Cette possibilité est accrue lorsqu'ils sont atteints d'une maladie du rein ou du foie ou lorsqu'ils prennent certains types d'autres médicaments, comme des diurétiques.

Grossesse et allaitement

Parlez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament si vous prévoyez une grossesse ou si vous prévoyez allaiter. Vous ne devez pas recevoir APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Utilisation chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Si vous êtes sidéen, vous serez plus susceptible de présenter des effets secondaires lorsque vous recevrez APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION. Ceux-ci peuvent comprendre : éruption cutanée, graves réactions allergiques, fièvre, ou faible nombre de cellules sanguines.

Gastro-intestinal – Colite à C. difficile

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut faire augmenter votre risque d'infection par une bactérie appelée *C. difficile*. Les symptômes comprennent une diarrhée aqueuse qui survient trois fois par jour ou plus, ou une diarrhée associée à des crampes abdominales.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir reçu APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, vous pourriez vous sentir faible, fatigué, étourdi ou confus. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION :

- les diurétiques, connus sous le nom de « pilules d'eau », comme la spironolactone. Les diurétiques sont utilisés pour éliminer l'excès de liquide de l'organisme;
- la pyriméthamine, utilisée pour traiter le paludisme (la malaria);
- des médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appelés zidovudine ou lamivudine;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme la warfarine;
- la phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie (les crises d'épilepsie);
- le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter le cancer ou l'arthrite;
- les médicaments pour traiter des affections cardiaques, comme la digoxine ou le procaïnamide;
- les médicaments qui peuvent faire augmenter la quantité de potassium dans votre sang, comme les corticostéroïdes (par exemple, la prednisolone) et les médicaments pour le cœur et l'hypertension;
- la cyclosporine, utilisée après une greffe d'organe;
- l'amantadine, utilisée pour traiter la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la grippe ou le zona;
- les médicaments contre le diabète, comme le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide (sulphonylurées) et la répaglinide;
- la rifampicine, un antibiotique;
- les médicaments utilisés après un traitement contre le cancer ou pour contrer les faibles taux de folate comme l'acide folinique;
- les médicaments pour prévenir la grossesse (contraceptifs).

Interactions médicament-aliment

- Informez votre professionnel de la santé si vous avez des besoins alimentaires particuliers, particulièrement si vous suivez un régime alimentaire à teneur élevée en potassium. Les aliments à teneur élevée en potassium comprennent : fèves, légumes feuillus vert foncé, pommes de terre, courge, yogourt, poisson, avocats, champignons et bananes.

Comment prendre APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION :

- Assurez-vous de boire beaucoup de liquides lors de la prise d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION.
- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION que vous devez prendre et pendant combien de temps vous devrez le prendre.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION exactement comme prescrit.
- L'utilisation inadéquate ou excessive d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie qu'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION que vous recevrez.
- La dose que vous recevez et la fréquence à laquelle vous la recevez dépendront de :
 - votre infection;
 - votre poids;
 - votre âge.

Enfants de moins de 12 ans :

- Votre médecin vous indiquera la quantité d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION à donner à votre enfant. Cette dose sera établie en fonction du poids de votre enfant.

Surdosage :

Si l'on vous a administré trop d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, vous pouvez présenter les signes ou symptômes suivants :

- anorexie (peur extrême de prendre du poids);
- colique (mal de ventre sévère causé par des gaz);
- nausées ou vomissements;
- étourdissements, somnolence ou confusion;
- évanouissements;
- maux de tête;
- pyrexia (fièvre).
- hématurie (sang dans les urines)
- cristallurie (urine brouillée);
- ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux);
- sentiment de dépression.

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez.
- S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel.

- Ne prenez jamais deux doses pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION ?

Lorsque vous prenez APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Difficulté à dormir;
- Problèmes de vue;
- Perte de cheveux;
- Saignements de nez;
- Enflure de tissus corporels due à une accumulation de liquide;
- Frissons;
- Sensibilité à la lumière;
- Palpitations (rythme cardiaque qui semble trop rapide, trop fort ou irrégulier);
- Feux sauvages et ulcères ou douleurs sur la langue ou à l'intérieur de la bouche;
- Sécheresse de la bouche;
- Brûlures d'estomac;
- Mal de ventre ou flatulences (gaz);
- Constipation;
- Nausée, vomissements et diarrhée;
- Perte d'appétit;
- Augmentation ou diminution de la quantité d'urine; sang dans les urines ou urine trouble; besoin impérieux d'uriner qui rend difficile d'attendre d'être aux toilettes;
- Douleur musculaire ou faiblesse musculaire;
- Picotement ou engourdissement dans les mains ou les pieds;
- Problèmes de contrôle des mouvements;
- Tremblements incontrôlés;
- Vertige (sensation d'avoir la tête qui tourne ou de perdre l'équilibre);
- Sonnerie ou autre son inhabituel dans les oreilles;
- Maux de tête;
- Inflammation de l'œil qui peut causer de la douleur ou une rougeur;
- Dépression;
- Apathie (indifférence et manque de motivation);
- Sensation d'instabilité ou d'étourdissement.
- Anorexie (peur extrême de prendre du poids)
- Décoloration des dents et/ou de la langue.

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION peut fausser les résultats d'analyses sanguines.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|--|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | Cessez de prendre des médicaments et |

| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|---|--------------------------------|-------------------|--|
| Réactions allergiques : notamment : enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge, possiblement accompagnée de rougeur et de douleur et/ou de difficulté à avaler; plaques rouges sur la peau; éruption cutanée; urticaire; fièvre (température élevée); douleur dans les articulations; nausée; vomissements; douleur à la poitrine. | | | √ |
| Syndrome de Stevens-Johnson (graves réactions cutanées) : rougeur, formation de cloques et/ou peau qui pèle et/ou enflure des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures et inflammation des glandes. | | | √ |
| Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (graves réactions cutanées) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation de grandes zones de la peau. | | | √ |
| Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant affecter plus d'un ou plusieurs organes): fièvre, éruption cutanée grave, desquamation de la peau, sang anormal et les tests de fonctions hépatique. | | | √ |
| Difficulté à respirer; toux; respiration sifflante, essoufflement, serrement au niveau de la poitrine. | | | √ |
| Méningite aseptique (inflammation de la membrane protectrice du cerveau qui n'est pas causée par l'infection) : y compris; mal de tête ou raideur du cou d'apparition soudaine, accompagnés de fièvre, nausée, vomissement, sensibilité à la lumière. | | | √ |
| Inflammation aiguë de l'intestin grêle et du gros intestine (<i>Pseudomembranous colitis</i>) : dont les symptômes comprennent : diarrhée aqueuse ou sanguinolente, crampes abdominales, douleur ou sensibilité au toucher, fièvre, nausée, déshydratation. | | | √ |
| Crises (convulsions ou crises épileptiques) | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Problèmes cardiaques : accélération du rythme cardiaque, douleur thoracique, essoufflement. | | | √ |
| Pancréatite (inflammation aiguë du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen qui s'étend jusqu'au dos, abdomen gonflé et sensible au toucher, nausée, vomissements, fièvre. | | | √ |
| Hypoglycémie (un taux anormalement faible de sucre dans le sang) : dont les symptômes comprennent : étourdissements ou sensation de tête légère, tremblements, nervosité ou anxiété, confusion, sudation, frissons. | | | √ |
| Problèmes urinaires, dont miction douloureuse ou difficulté à uriner, urine brouillée ou teintée de sang. | | | √ |
| Hépatite (inflammation du foie) : fatigue, fièvre, courbatures, douleur abdominale, urine foncée ou selles pâles, difficulté à uriner. | | | √ |
| Jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux). | | | √ |
| Une infection appelée muguet ou candidose qui peut affecter votre bouche ou votre vagin. | | | √ |
| Hallucinations : Voir, entendre, sentir, goûter ou ressentir des choses qui n'existent que dans votre esprit. | | | √ |
| Thrombocytopénie immunitaire : dont les symptômes comprennent : tendance aux ecchymoses, éruption cutanée sous forme de petits points rouges ou pourpres, généralement au niveau du bas des jambes, saignement des gencives ou du nez, et sang dans les urines ou les selles. | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Anémie aplasique : dont les symptômes comprennent : sensation de fatigue, essoufflement, pâleur de la peau, ecchymoses faciles ou inexplicables, fièvre, frissons, mal de gorge, et sensation de malaise généralisée. | | | √ |
| Réactions cutanées graves (graves réactions cutanées pouvant également affecter d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> • Desquamation de la peau, peau qui écaille, ou formation de cloques (avec ou sans pus) qui peut également affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, grave éruption cutanée, bosses sous la peau, peau sensible, changement de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, peau bleutée) • Enflure et rougeur des yeux ou du visage • Sensation pseudogrippale, fièvre, frissons, courbatures, inflammation des glandes, toux, essoufflement, douleur ou inconfort thoracique | | | √ |
| OEdème de Quincke : enflure du visage, des mains, des pieds, des organes génitaux, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer; enflure des voies digestives pouvant causer diarrhée, nausées ou vomissements. | | | √ |
| Érythème polymorphe (une réaction allergique de la peau) : plaques de peau rouge ou violacée, possiblement avec cloques ou croutes au centre, possiblement lèvres enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure. | | | √ |
| Lymphohistiocytose hémophagocytaire (état dans lequel vos globules blancs attaquent vos organes et d'autres cellules sanguines) : fièvre, hypertrophie du foie et de la rate, ganglions lymphatiques enflés, éruptions cutanées, jaunissement de la peau et des yeux, problèmes respiratoires, maux d'estomac, vomissements et diarrhée, maux de tête, difficulté à marcher, sensation de faiblesse et formez des ecchymoses facilement. Cela peut être grave et | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| entraîner la mort. | | | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION doit être conservé à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-SULFATRIM ORAL SUSPENSION :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 10 octobre 2023