

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Comprimés PrTEVA-TRIMEL

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim
Comprimés, sulfaméthoxazole à 400 mg et triméthoprim à 80 mg, destinés à la voie orale

Comprimés PrTEVA-TRIMEL DS

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim
Comprimés, sulfaméthoxazole à 800 mg et triméthoprim à 160 mg, destinés à la voie orale

Suspension orale PrTEVA-TRIMEL

Suspension orale de sulfaméthoxazole et de triméthoprim
Suspension, sulfaméthoxazole à 40 mg/mL et triméthoprim à 8 mg/mL, destinée à la voie orale

Antibactérien

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 7 février 2014

Date de révision :
Le 15 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274420

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	09/2023
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	09/2023
7 Mises en garde et précautions importantes, Généralités	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Conduite de véhicules et utilisation de machines	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	09/2023
7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	09/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À 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	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers	16
7.1.1 Grossesse	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliments	17
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1 Mode d'action	18
10.2 Pharmacocinétique	19

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14 ESSAIS CLINIQUES	24
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	24
15 MICROBIOLOGIE	27
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

Microorganismes à Gram négatif

Hæmophilus influenzae

Neisseria gonorrhæe

Escherichia coli

Espèces de *Klebsiella*

Enterobacter (Aerobacter) aerogenes

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Espèces de *Salmonella*

Espèces de *Shigella*

Vibrio cholerae

Microorganismes à Gram positif

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Staphylococcus albus

Staphylococcus aureus

Diplococcus pneumoniae

Autres microorganismes

Brucella melitensis

Nocardia asteroides

Nocardia brasiliensis

Paracoccidioides brasiliensis

Pneumocystis jiroveci

Streptomyces somaliensis

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

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

Infections des voies urinaires

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

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures

Traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique.

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

Infections des voies digestives

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

Autres infections

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

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

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

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

Afin de réduire l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité de Teva-Trimel / Teva-Trimel DS et d'autres antibactériens, Teva-Trimel / Teva-Trimel DS ne doit être employé que pour le traitement d'infections causées par des bactéries dont la sensibilité est prouvée ou quasi certaine. Si elles sont disponibles, les données sur la culture et la sensibilité de l'agent causal doivent être prises en considération dans le choix de l'antibactérien ou la modification de l'antibiothérapie. En l'absence de telles données, le choix d'un traitement empirique peut s'appuyer en partie sur l'épidémiologie et le profil de sensibilité locaux.

1.1 Enfants

Teva-Trimel n'est pas recommandé chez les patients de moins de deux mois ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Bien que l'emploi de Teva-Trimel soit approuvé chez les personnes âgées, le risque d'effets indésirables graves pourrait être plus élevé chez ces dernières, surtout en présence d'autres affections susceptibles de causer des complications ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On devra possiblement ajuster les posologies en conséquence ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Teva-Trimel :

- est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie d'origine médicamenteuse, en association avec le triméthoprime ou les sulfamides, et chez les patients souffrant d'anémie mégaloblastique avérée due à une carence en folate, des signes de dommages hépatiques parenchymateux marqués ou de dyscrasie sanguine;
- est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée chez qui il n'est pas possible d'effectuer des dosages sériques répétés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, car les sulfamides, traversant le placenta et se retrouvant aussi dans le lait maternel, peuvent causer un ictère nucléaire;
- est contre-indiqué chez les nourrissons de moins de deux mois;
- ne doit pas être administré aux patients atteints de porphyrie aiguë.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Teva-Trimel peut causer de graves réactions cutanées potentiellement mortelles, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), dont les symptômes comprennent une éruption cutanée rouge et plate, des cloques, une desquamation, de la fièvre et des douleurs corporelles. Des cloques et des plaies ou des ulcères peuvent aussi apparaître sur les muqueuses de la bouche, du nez et des organes génitaux. Les yeux peuvent rougir et enfler. En présence de l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.
- Teva-Trimel 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. En présence de l'un ou

l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.

- Teva-Trimel 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. En présence de l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.
- Teva-Trimel peut causer une maladie sanguine appelée anémie aplasique, caractérisée par des lésions des cellules sanguines qui entraînent une réduction de la production de ces dernières par la moelle osseuse. Les symptômes peuvent comprendre : sensation de fatigue, essoufflement, pâleur de la peau, tendance aux ecchymoses ou ecchymoses inexpliqués, fièvre, frissons, mal de gorge, et sensation générale de malaise. En présence de l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.
- Teva-Trimel peut causer une thrombocytopénie immune qui 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. En présence de l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.
- Teva-Trimel peut causer une réaction allergique au niveau des poumons et des voies respiratoires. Le cas échéant, les voies aériennes peuvent se refermer et rendre la respiration difficile. Cette réaction peut s'avérer fatale si le patient n'obtient pas de soins médicaux. Les symptômes de cette réaction comprennent la difficulté à respirer, la toux, la respiration sifflante et une sensation de serrement dans la poitrine. En présence de l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par Teva-Trimel doit être immédiatement interrompu.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Dose standard : 2 comprimés Teva-Trimel ou 1 comprimé Teva-Trimel DS deux fois par jour (toutes les 12 heures)

Dose minimale et posologie 1 comprimé Teva-Trimel deux fois par jour (toutes les 12 heures) pour le traitement prolongé :

Dose maximale

Infections graves : 3 comprimés Teva-Trimel deux fois par jour (toutes les 12 heures)

Gonorrhée (non compliquée) : 2 comprimés Teva-Trimel ou 1 comprimé Teva-Trimel DS quatre fois par jour (toutes les 6 heures) pendant deux jours

Enfants de 6 à 12 ans : $\frac{1}{2}$ à 1 comprimé Teva-Trimel ou 5 à 10 mL de suspension pour enfants deux fois par jour (toutes les 12 heures)

Enfants de 2 à 5 ans : 2,5 à 5 mL de suspension pour enfants deux fois par jour

Enfants de moins de 2 ans : 2,5 mL de suspension pour enfants deux fois par jour

Remarque : Ne pas employer les comprimés Teva-Trimel DS chez les enfants de moins de 12 ans. Chez les enfants, cette posologie correspond à une dose approximative de 6 mg/kg/j de triméthoprime, plus 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole, fractionnés en 2 doses égales.

4.4 Administration

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

Pour le traitement des infections aiguës des voies urinaires, administrer 2 comprimés Teva-Trimel (ou 1 comprimé Teva-Trimel DS) deux fois par jour jusqu'à ce que l'urine devienne stérile. On peut administrer un comprimé Teva-Trimel deux fois par jour pour éviter les récurrences chez les patients qui ont des antécédents de réinfection chronique. La stérilité de l'urine doit être réévaluée 2 à 4 semaines après la fin du traitement.

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

peut être suffisante pour prévenir les récurrences chez les patients souffrant d'infection pulmonaire chronique, mais chez certains patients, il peut être nécessaire d'employer la posologie standard (2 comprimés Teva-Trimel ou 1 comprimé Teva-Trimel DS deux fois par jour).

Pour le traitement de la salmonellose aiguë, administrer 2 comprimés Teva-Trimel ou 1 comprimé Teva-Trimel DS deux fois par jour pendant une période d'au moins 7 jours après la disparition des signes de fièvre. Chez les porteurs, administrer 1 comprimé Teva-Trimel deux fois par jour jusqu'à ce que la culture répétée des selles donne des résultats négatifs.

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

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il faut l'aviser de prendre les comprimés Teva-Trimel ou le comprimé Teva-Trimel DS à l'heure prévue pour l'administration de la dose suivante et de ne pas prendre deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Surdosage aigu

La quantité de Teva-Trimel (sulfaméthoxazole et triméthoprime) qui, prise en une seule fois, est soit associée à des symptômes de surdosage, soit susceptible de menacer le pronostic vital, n'a pas été déterminée. Les signes et symptômes de surdosage signalés avec les sulfamides comprennent l'anorexie, la colique, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la céphalée, la somnolence et la perte de conscience. Pyrexie, hématurie et cristallurie peuvent également être observées. Dyscrasies sanguines et ictère sont des manifestations tardives possibles du surdosage. Les signes de surdosage aigu de triméthoprime comprennent les nausées, les vomissements, les étourdissements, la céphalée, la dépression mentale, la confusion et la dépression médullaire.

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

Il n'existe pas d'antidote connu contre l'intoxication par les sulfamides; cependant,

l'administration intramusculaire de 3 à 6 mg de folinate calcique (leucovorine) pendant 5 à 7 jours est un antidote efficace contre les effets indésirables du triméthoprimé sur le système hématopoïétique.

Surdosage chronique

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés Teva-Trimel : 400 mg de sulfaméthoxazole / 80 mg de triméthoprimé; Comprimés Teva-Trimel DS : 800 mg de sulfaméthoxazole / 160 mg de triméthoprimé; Suspension orale Teva-Trimel : 200 mg de sulfaméthoxazole / 40 mg de triméthoprimé	Comprimés Teva-Trimel et Comprimés Teva-Trimel DS : gélatine, glycérine, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. Suspension orale Teva-Trimel : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme de cerise, chlorure de sodium, cyclamate de sodium, méthylhydroxybenzoate de sodium, polysorbate 80, propylhydroxybenzoate de sodium, sorbitol et tragacathe.

Comprimés Teva-Trimel :

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

80

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

Comprimés Teva-Trimel DS :

Comprimés blancs de forme ovale et biconvexes; **N | 160** gravé sur un côté, uni sur l'autre. Chaque comprimé rainuré blanc de forme ovale à teneur double renferme 160 mg de triméthoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole. Flacons de 100 et 500 comprimés. Offert aussi en boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

Suspension orale Teva-Trimel :

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Effets indésirables potentiellement mortels

De rares décès, consécutifs à une réaction grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, la thrombocytopénie immune, l'anémie aplasique ou d'autres formes de dyscrasie sanguine ainsi que l'hypersensibilité des voies respiratoires, ont été associés à l'administration de sulfamides et de Teva-Trimel. De rares cas de thrombocytopénie immune pouvant menacer le pronostic vital ou mortels ont été signalés lors de l'emploi de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) ont été signalés avec l'utilisation de triméthoprime-sulfaméthoxazole. Il faut informer les patients des signes et des symptômes qui y sont associés et les surveiller de près afin de détecter 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 syndrome DRESS, dans les deux à huit premières semaines après l'administration du médicament. En présence de symptômes ou de signes de SJS, de NET (par exemple, éruption cutanée progressive souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) ou de syndrome DRESS (par exemple, fièvre, éosinophilie), le traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole doit être interrompu. La prise en charge optimale du SJS, de la NET ou du syndrome DRESS repose sur un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament soupçonné d'être en cause. Un sevrage précoce est associé à un meilleur pronostic. Si un patient a développé un SJS, une NET ou un syndrome DRESS après avoir reçu du triméthoprime-sulfaméthoxazole, il ne doit plus jamais reprendre ce traitement.

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

Folate

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

L'administration de suppléments de folates doit être envisagée chez les patients qui reçoivent de fortes doses de Teva-Trimel pendant une période prolongée (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

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 à la dose.

Patients atteints ou exposés à un risque de porphyrie

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

Il faut également faire preuve de prudence si l'on administre du triméthoprime à un patient exposé à un risque d'hyperkaliémie ou 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*).

Patients présentant une infection du tractus gastrointestinal

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

Patients présentant une hyperkaliémie et une hyponatrémie

Il faut également faire preuve de prudence si l'on administre du triméthoprime à un patient exposé à l'hyperkaliémie ou à l'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'hyperkaliémie sont les suivants : posologie de triméthoprime élevée (20 mg/kg/j), insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 1,2$ mg/dL), hypoaldostéronisme, âge avancé, potassium alimentaire et autres médicaments qui perturbent l'élimination du potassium. Le mécanisme probable de cette hyperkaliémie serait que le triméthoprime inhibe les canaux sodiques du néphron distal, un peu comme le fait l'amiloride, diurétique d'épargne potassique.

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

Patients atteints de troubles hématologiques graves

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime ne doit pas être administrée chez les patients souffrant de troubles hématologiques graves, sauf si le malade demeure sous étroite surveillance ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

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

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

Les patients sous sulfaméthoxazole-triméthoprime doivent avoir un débit urinaire satisfaisant en tout temps. Si les cas de cristallurie *in vivo* sont rares, la formation de cristaux de sulfamide a été observée dans des échantillons urinaires refroidis, prélevés chez des patients sous traitement. Le risque de cristallurie est plus élevé chez les patients atteints d'hypoalbuminurie.

Teva-Trimel ne doit pas être utilisé pour traiter la pharyngite streptococcique. En effet, selon

certaines études cliniques, la fréquence d'échec thérapeutique chez les patients souffrant de pharyngo-amygdalite causée par des streptocoques β -hémolytiques du groupe A est plus élevée en cas de traitement par Teva-Trimel que par une pénicilline, ce dont témoigne le fait que l'agent n'arrive pas à éradiquer ce microorganisme de la région amygdalopharyngée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système endocrinien/métabolisme

Acidose métabolique

L'association triméthoprime-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.

Patients atteints de phénylcétonurie

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

Appareil digestif

Infections associées à Clostridium difficile (CDAD)

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

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 possible ou confirmé de CDAD, prendre immédiatement des mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins répondent habituellement à l'interruption d'agents antibactériens non dirigés contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou plus graves, on doit songer à administrer des liquides et des électrolytes, un supplément de protéines ainsi qu'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. 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

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) ont été rapportés très rarement chez les patients traités par l'association 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 associée à des taux de mortalité élevés si elle n'est pas détectée tôt et traitée.

Évaluer immédiatement les patients qui présentent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique.

Si une LH est diagnostiquée, interrompre le traitement par le sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Affections et états particuliers

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

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

L'administration concomitante de leucovorine et de sulfaméthoxazole-triméthoprime dans le traitement aigu de la PPJ chez des patients infectés par le VIH a été associée à une

augmentation du taux d'échecs thérapeutiques et de morbidité dans une étude contrôlée par placebo.

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 triméthoprime dans le sang ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Étant donné que le triméthoprime se diffuse surtout sous forme non ionisée au niveau rénal, son excrétion diminue au fur et à mesure que l'insuffisance rénale progresse. Les concentrations sériques de triméthoprime doivent être mesurées chez ces patients. Afin d'éviter que l'insuffisance rénale ne devienne permanente, Teva-Trimel ne doit pas être utilisé si le taux de créatinine sérique dépasse 2 mg par 100 mL.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

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

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

Le sulfaméthoxazole dispute à la bilirubine les sites de liaison à l'albumine plasmatique. Or, comme les médicaments administrés à la mère demeurent présents pendant plusieurs jours et à des niveaux assez importants dans le plasma du nouveau-né, l'administration de sulfaméthoxazole-triméthoprime à la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement comporte un risque de précipitation ou d'exacerbation d'une hyperbilirubinémie néonatale, ainsi qu'un risque théorique d'ictère nucléaire. Chez les nourrissons exposés à

l'hyperbilirubinémie en raison, par exemple, d'une naissance prématurée ou d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, ce risque théorique est particulièrement important à considérer.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Le sulfaméthoxazole-triméthoprimé n'est pas recommandé chez les patients de moins de 2 mois (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Le risque d'effets secondaires graves peut être plus élevé chez les patients âgés, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de complication, p. ex. une insuffisance rénale ou hépatique, ou les deux, ou encore la prise concomitante d'autres médicaments. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment chez les personnes âgées sont les réactions cutanées graves, la dépression médullaire généralisée (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ou encore une diminution spécifique des plaquettes (avec ou sans purpura). Une augmentation de la fréquence de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, a été signalée chez les personnes âgées qui reçoivent des diurétiques en concomitance, des thiazides surtout. La posologie doit être ajustée avec soin chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hyperkaliémie, l'anorexie, la prolifération

candidosique, les céphalées, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et les réactions allergiques (telles qu'éruptions cutanées et urticaire). De rares décès, consécutifs à une réaction grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique ou d'autres formes de dyscrasie sanguine ainsi que l'hypersensibilité des voies respiratoires, ont été associés à l'administration de sulfamides ou de Teva-Trimel ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Généralités

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

Réactions allergiques

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

De graves réactions d'hypersensibilité associées à la PPJ, dont l'éruption cutanée, la pyrexie, la neutropénie, la thrombocytopénie, 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 PPJ, exigeant ainsi l'arrêt du traitement.

Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des porteurs du VIH qui recevaient du sulfaméthoxazole-triméthoprime pour la prophylaxie ou le traitement de la PPJ.

Appareil cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QT

Système endocrinien/métabolisme

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

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

Appareil digestif

Entérocolite pseudomembraneuse, pancréatite, stomatite, glossite, sécheresse de la bouche,

nausée, vomissements, pyrosis, intolérance gastrique, gastrite ou gastroentérite, dyspepsie, émèse, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhée, changement de couleur des dents et/ou de la langue.

Appareil génito-urinaire

Altération de la fonction rénale (signalée parfois sous le terme « insuffisance rénale »), néphrite interstitielle, modification de la fonction rénale (indiquée par une hausse anormale de l'azote uréique du sang, de l'azote sanguin non protéique, de la créatinine sérique ou par une protéinurie), néphrose toxique avec oligurie ou anurie, cristallurie, hématurie, miction impérieuse, dysurie.

Sang

Lymphohistiocytose hémophagocytaire, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique, anémie hémolytique et aplasique, méthémoglobinémie, purpura, agranulocytose, hypoprothrombinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et dépression médullaire.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Appareil locomoteur

Arthralgie, rhabdomyolyse et myalgie.

Système nerveux

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

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

Yeux

Uvéite.

Fonctions mentale et psychique

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

Appareil respiratoire

Infiltrats pulmonaires, toux, essoufflement, dyspnée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

Zidovudine : Dans certains cas, le traitement concomitant par la zidovudine peut augmenter le risque d'effets hématologiques indésirables liés à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Si un traitement concomitant s'avère nécessaire, il faut envisager de surveiller les paramètres hématologiques.

Lamivudine : En raison de son contenu en triméthoprime, l'administration de Teva-Trimel (160 mg/180 mg) entraîne une hausse de 40 % de l'exposition à la lamivudine. Cette dernière, par contre, n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime, non plus que sur celle 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 donc être gardée à l'esprit si l'on doit administrer du sulfaméthoxazole-triméthoprime à un patient qui est déjà sous anticoagulothérapie, et, en cas d'administration concomitante, le temps de coagulation doit être réévalué.

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

Méthotrexate : Les sulfamides peuvent également déloger le méthotrexate des sites de liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi les concentrations de méthotrexate libre. En pareil cas, envisager l'administration d'un supplément de folates. Envisager également l'administration de folates supplémentaires chez tout patient qui reçoit déjà un inhibiteur du métabolisme des folates et chez qui on considère l'administration de sulfaméthoxazole-triméthoprime comme appropriée.

Digoxine : Une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine a été observée chez

un certain nombre de patients âgés ayant reçu du triméthoprime en concomitance.

Hyperkaliémie : Il faut se montrer prudent lorsqu'on administre du sulfaméthoxazole-triméthoprime à un patient qui prend tout autre médicament susceptible d'entraîner une hyperkaliémie, par exemple, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les 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. Une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire rénale peut se produire lorsqu'on administre du triméthoprime en concomitance avec des médicaments chargés positivement à pH physiologique et partiellement excrétés par ce processus (p. ex. le procaïnamide et l'amantadine), ce qui peut donner lieu à une augmentation de la concentration plasmatique de l'un ou des deux agents.

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

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

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 à *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.

Le triméthoprime étant un inhibiteur du CYP2C8, une interaction peut se produire avec les autres médicaments dont le métabolisme dépend principalement de cette isoforme du cytochrome P₄₅₀.

De même, une interaction peut survenir entre les agents métabolisés principalement par le CYP2C9, le sulfaméthoxazole étant un inhibiteur de cette isoforme du cytochrome P₄₅₀.

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

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

Renseignements destinés aux patients

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

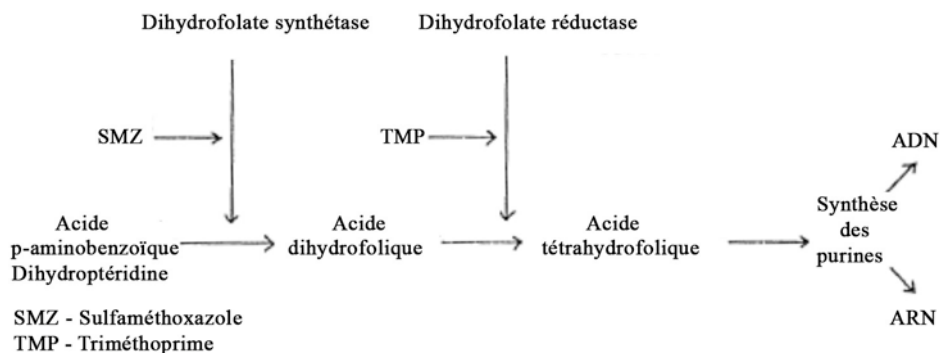
Le patient doit informer son médecin s'il suit un régime alimentaire et s'il prend des suppléments.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Figure 1



Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim agissent sur la biosynthèse des acides nucléiques de manière séquentielle, en deux étapes successives. Premièrement, 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. Deuxièmement, le sulfaméthoxazole fait concurrence à l'acide para-aminobenzoïque, exerçant ainsi son activité antibactérienne.

Chez la plupart des bactéries pathogènes, les besoins en acide dihydrofolique sont comblés par synthèse à partir de l'acide para-aminobenzoïque, de la ptéridine et de l'acide glutamique. Chez les animaux par contre, l'apport en acide folique ne repose pas sur la synthèse intracellulaire mais plutôt sur des sources exogènes.

Dans les circonstances habituelles, 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. Par contre, lorsqu'ils agissent ensemble, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim produisent des effets qui se superposent, ce qui entraîne une inhibition complète de la synthèse des acides nucléiques et donc la mort du microorganisme. L'action combinée des deux agents permet donc de réduire la CMI (concentration minimale inhibitrice) de chacun d'eux (synergisme) et de faire en sorte que l'effet obtenu soit bactéricide plutôt que bactériostatique.

L'activité du sulfaméthoxazole et du triméthoprim dépend donc de la capacité de chacun de

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

10.2 Pharmacocinétique

Absorption

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

Distribution

Le rapport 1 : 5 du triméthoprime et du sulfaméthoxazole permet d'atteindre des concentrations sanguines des composants dans un rapport d'environ 1 : 20, proportion jugée optimale contre un large éventail de bactéries. Contrairement au sulfaméthoxazole, le triméthoprime se concentre dans les tissus. L'analyse de tissus prélevés par biopsie chez un petit nombre de patients ayant reçu du triméthoprime avant une intervention chirurgicale indique que la concentration tissulaire de ce médicament est plus élevée que la concentration plasmatique mesurée au même moment, notamment au niveau des poumons, où la concentration est 10 fois plus élevée. De semblables résultats ont été observés chez l'animal. Les concentrations de triméthoprime dans les expectorations se sont également révélées supérieures à celles observées dans le plasma après l'administration orale de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. La concentration des deux composants se maintient également dans la lymphe et les liquides tissulaires.

Le taux de liaison du triméthoprime aux protéines plasmatiques varie en fonction de sa concentration sérique, mais il est normalement d'environ 44 %. Le sulfaméthoxazole, pour sa part, se lie à environ 70 % aux protéines plasmatiques. L'ajout de sulfaméthoxazole réduit de

3 % à 4 % le taux de liaison du triméthoprime, mais aux concentrations thérapeutiques des deux agents, le taux de liaison du sulfaméthoxazole aux protéines plasmatiques n'est pas modifié (environ 66 %).

Métabolisme

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

Excrétion

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

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

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

Cas particuliers

Insuffisance rénale

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

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 triméthoprimé et du sulfaméthoxazole pourraient être altérées.

Patients âgés

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

Enfants

Voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

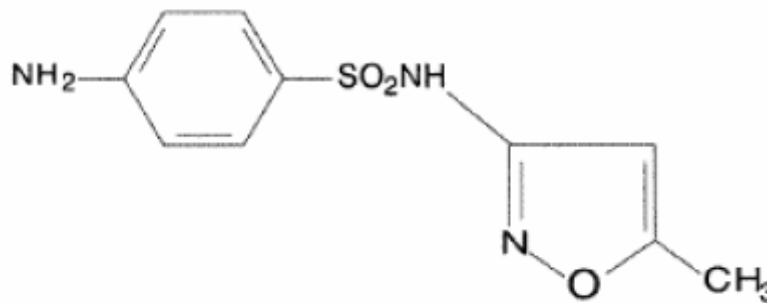
Teva-Trimel contient deux ingrédients actifs — le triméthoprime et le sulfaméthoxazole — dans un rapport de 1:5.

Dénomination commune : Sulfaméthoxazole

Dénomination systématique : N¹-(5-méthyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide

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

Formule de structure :



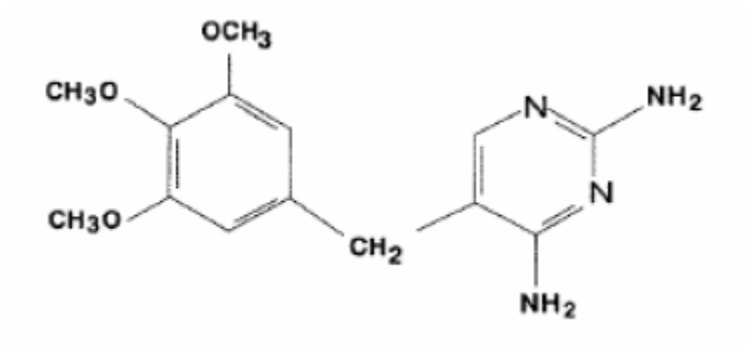
Propriétés physicochimiques : Le sulfaméthoxazole est un composé cristallin blanc à blanc cassé, presque inodore. Son point de fusion est de 167 °C.

Dénomination commune : Triméthoprime

Dénomination systématique : 2,4-diamino-5-(3,4,5-triméthoxabenzyl) pimidine

Formule et masse moléculaires : C₁₄H₁₈N₄O₃ et 290,32

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Comprimés de sulfaméthoxazole-triméthoprime :

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

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

	<u>NOVOTRIMEL</u>		<u>SEPTRA</u>	
	<u>SMZ*</u>	<u>TMP*</u>	<u>SMZ*</u>	<u>TMP*</u>
Area Under the Curve: (mcg-hours/mL; 0-24 hrs.)	944.5	21.7	973.4	21.3
Peak Serum Concentration: (C _{max} mcg/mL)	73.2	1.89	74.5	1.96
Time of Peak Serum Level: (T _{max} hrs.)	2.6	2.0	2.5	1.7
Elimination Half-Life: (t-1/2 hrs.)	10.5	11.5	10.8	9.5
Elimination Rate Constant: (K _{el} hr ⁻¹)	0.07	0.07	0.07	0.08
*SMZ - Sulfamethoxazole				
*TMP - Trimethoprim				

	NOVOTRIMEL		SEPTRA	
	SMZ *	TMP *	SMZ *	TMP *
Aire sous la courbe : (mcg – heures / mL; 0-24 h)	944,5	21,7	973,4	21,3
Concentration sérique maximale :	73,2	1,89	74,5	1,96

(C _{max} mcg/mL)				
Temps écoulé avant l'atteinte de la concentration sérique maximale : (T _{max} h)	2,3	2,0	2,5	1,7
Demi-vie d'élimination : (T – ½ h)	10,5	11,5	10,8	9,5
Constante de la vitesse d'élimination : (Kel h ⁻¹)	0,07	0,07	0,07	0,08
* SMZ – sulfaméthoxazole * TMP – triméthoprime				

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

Suspension orale de sulfaméthoxazole-triméthoprime (préparation pour enfants) :

Une étude croisée destinée à établir la bioéquivalence de deux préparations de sulfaméthoxazole-triméthoprime pour enfants (suspension orale de 200 mg/40 mg par 5 mL) a été menée chez douze volontaires de sexe masculin en bonne santé. Chaque sujet a reçu 30 mL de suspension orale Teva-Trimel (Teva Canada Limitée) ou 30 mL de Bactrim en suspension (Hoffman-Laroche Limitée), ce qui représente 1200 mg de sulfaméthoxazole et 240 mg de triméthoprime. Tous les sujets étaient à jeun depuis 8 heures avant l'administration des médicaments et le sont demeurés pendant 4 heures après. Des prélèvements sanguins ont été effectués à t = 0 (avant l'administration), 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 8,0, 12,0 et 24,0 h après l'administration des médicaments. Sept jours plus tard, chaque sujet a reçu l'autre agent, conformément à la méthodologie standard des essais croisés.

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

Pharmacokinetic Indices for Sulfamethoxazole

	<u>Novotrimel</u>	<u>Bactrim</u>
AUC (mcg-hrs./mL) 0 - 24 hours	708.29 ± 91.41	670.43 ± 93.93
C _{max} (mcg/mL)	65.48 ± 9.13	59.46 ± 9.65
T _{max} (hours)	1.88 ± 1.03	2.21 ± 1.12
t-1/2 (hours)	9.44 ± 1.01	9.32 ± 1.11
K _{el} (hour ⁻¹)	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01

Pharmacokinetic Indices for Trimethoprim

	<u>Novotrimel</u>	<u>Bactrim</u>
AUC (mcg-hrs./mL) 0 - 24 hours	27.72 ± 4.12	26.24 ± 2.33
C _{max} (mcg/mL)	2.22 ± 0.26	2.06 ± 0.29
T _{max} (hours)	2.00 ± 0.52	2.13 ± 0.57
t-1/2 (hours)	9.71 ± 1.88	9.84 ± 1.56
K _{el} (hour ⁻¹)	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01

Indices pharmacocinétiques pour le sulfaméthoxazole		
	Novotrimel	Bactrim
ASC (mcg-h/mL) 0 - 24 heures	708,29 ± 91,41	670,43 ± 93,93
C _{max} (mcg/mL)	65,48 ± 9,13	59,46 ± 9,65
t _{max} (heures)	1,88 ± 1,03	2,21 ± 1,12
t½ (heures)	9,44 ± 1,01	9,32 ± 1,11
kél (heure ⁻¹)	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Indices pharmacocinétiques pour le triméthoprime		
	Novotrimel	Bactrim
ASC (mcg-h/mL) 0 - 24 heures	27,72 ± 4,12	26,24 ± 2,33
C _{max} (mcg/mL)	2,22 ± 0,26	2,06 ± 0,29
t _{max} (heures)	2,00 ± 0,52	2,13 ± 0,57
t½ (heures)	9,71 ± 1,88	9,84 ± 1,56
kél (heure ⁻¹)	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,01

Conclusion

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

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

Études sur la tolérance chez l'être humain

Étude de la tolérance et de la toxicité à long terme

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

Exploration de la fonction thyroïdienne

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

15 MICROBIOLOGIE

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime possède une action bactéricide *in vitro* contre les microorganismes à Gram négatif et les microorganismes à Gram positif mentionnés dans le tableau 3.

Activité *in vitro* : En général, le triméthoprime est plus actif que le sulfaméthoxazole contre la plupart des espèces bactériennes (voir le tableau 2). *Neisseria gonorrhœæ* et *Pseudomonas æruginosa* (qui est habituellement résistant à ces médicaments) constituent cependant une exception notable à cette règle.

Tableau 2 — Comparaison de l'activité *in vitro* du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole

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

	CMI (mcg/mL)	
	Triméthoprim	Sulfaméthoxazole
		1,6
		1,5

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

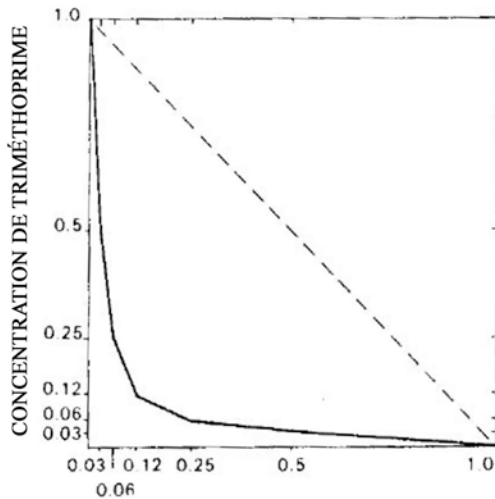
Démonstration de la synergie

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

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

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

Figure 2 : Concentration de sulfaméthoxazole



Concentration de sulfaméthoxazole : Isobologramme montrant la synergie entre le triméthoprime et le sulfaméthoxazole. Concentrations requises pour inhiber de 50 % la prolifération bactérienne.

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

Le rapport le plus souvent utilisé est de 1 : 20. Des exemples d'accroissement de l'activité sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 — Effet de l'association de 1 partie de triméthoprime à 20 parties de sulfaméthoxazole sur la CMI

Microorganisme	CMI (mcg/mL)			
	Sulfaméthoxazole		Triméthoprime	
	Seul	En association	Seul	En association
<i>Streptococcus pyogenes</i>	> 100	1,0	1,0	0,050
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	30	2,0	2,0	0,100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,3	1,0	0,015
<i>Hæmophilus influenzae</i>	10	0,3	1,0	0,015
<i>Bordetella pertussis</i>	50	4,0	3,0	0,200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 100	4,0	1,0	0,200

Microorganisme	CMI (mcg/mL)			
	Sulfaméthoxazole		Triméthoprim	
	Seul	En association	Seul	En association
<i>Klebsiella aerogenes</i>	> 100	4,0	1,0	0,200
<i>Escherichia coli</i>	3	1,0	0,3	0,050
<i>Salmonella typhimurium</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Shigella sonnei</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Proteus vulgaris</i>	30	3,0	3,0	0,150
<i>Neisseria gonorrhœæ</i>	27	1,0	14,4	0,540

Le tableau 4 présente la fréquence de sensibilité à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole obtenue à partir de rapports consolidés provenant de 28 études et portant sur 49 165 souches de 40 espèces différentes. Toutes les études ont eu recours à un disque standard contenant 1,25 mcg de triméthoprim et 23,75 mcg de sulfaméthoxazole, mais le milieu utilisé n'était pas nécessairement le même.

Tableau 4 – Fréquence de la sensibilité au triméthoprim-sulfaméthoxazole

Microorganisme	Nombre total de souches	Souches sensibles	
		Total	%
<i>S. aureus</i>	4 929	4 280	86,8
<i>S. epidermidis</i>	99	83	83,8
<i>D. pneumoniae</i>	140	140	100,0
<i>S. pyogenes</i>	757	699	92,3
<i>S. viridans</i>	873	803	91,9
<i>Streptococci</i>	191	102	53,4
<i>S. agalactiæ</i>	20	20	100,0
<i>Enterococci</i>	7 394	3 798	51,4
<i>Escherichia coli</i>	18 903	16 851	89,1
<i>Klebsiella</i>	1 365	1 109	81,2
<i>K. pneumoniae</i>	12	12	100,0
<i>Proteus</i>	3 142	2 436	77,5
<i>P. vulgaris</i>	610	402	65,9
<i>P. mirabilis</i>	2 730	2 337	85,6
<i>P.morganii</i>	183	160	87,4
<i>P. rettgeri</i>	498	431	86,5
<i>Providencia A</i>	133	104	78,2
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	670	458	68,4
<i>K. edwardsii</i>	2	2	100,0
<i>Enterobacter</i>	1 344	1 169	86,9

Microorganisme	Nombre total de souches	Souches sensibles	
		Total	%
<i>E. cloacæ</i>	193	187	96,9
<i>Salmonella</i>	594	586	98,6
<i>Hafnia</i>	92	82	89,1
<i>Shigella</i>	226	222	98,2
<i>S. dysenteriæ</i>	12	8	66,7
<i>P. aeruginosa</i>	3 081	600	19,5
<i>P. pseudomallei</i>	12	6	50,0
<i>Citrobacter</i>	202	184	91,1
<i>Serratia</i>	28	26	92,9
<i>Paracolobactrum</i>	84	59	70,2
<i>Hæmophilus influenzae</i>	284	218	76,8
<i>Flavobacterium</i>	2	2	100,0
<i>Achromobacter</i>	160	124	77,5
<i>Arizona</i>	18	10	55,6
<i>Alcaligenes</i>	150	127	84,7
Groupes A, D	4	4	100,0
<i>C. diphtheriæ</i>	2	2	100,0
<i>Acinetobacter</i>	16	15	93,7
<i>Æromonas</i>	4	4	100,0
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	6	100,0
<i>Neisseria gonorrhœæ</i>	32	31	97,0

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

Triméthoprime et souches sulfamido-résistantes

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

Selon les techniques classiques de détermination de la sensibilité, un microorganisme est considéré comme résistant aux sulfamides lorsque sa prolifération macroscopique n'est pas inhibée. D'après cette définition, le terme « résistance » ne signifie pas nécessairement que le

sulfamide n'a pas réduit la biosynthèse de l'acide dihydrofolique chez le microorganisme. En effet, il existe des signes enzymatiques indirects indiquant que le contenu en acide dihydrofolique des souches sulfamidorésistantes est en fait réduit en présence de sulfamides, mais non au même degré que dans le cas de souches sulfamido-sensibles. L'effet du triméthoprim sur ces souches sulfamido-résistantes devrait donc être accru en présence de sulfaméthoxazole, car la quantité de substrat que doit concurrencer le triméthoprim est plus faible. On considère souvent que *Streptococcus faecalis* n'est pas affecté par la présence de sulfamides; on peut toutefois démontrer que la sensibilité de ce microorganisme (et celle de souches sulfamido-résistantes de *Escherichia coli*) augmente de façon marquée avec l'ajout de triméthoprim. Des preuves encore plus concluantes peuvent être obtenues par la méthode de diffusion.

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

Inhibition de l'activité du triméthoprim

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

In vitro, 1 mcg/mL d'acide folinique n'affecte que la sensibilité de *Streptococcus faecalis*, un microorganisme qui utilise des folates exogènes. Administré par voie sous-cutanée à des souris infectées par *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella schottmuelleri* ou *Salmonella typhimurium*, l'acide folinique n'entrave pas la capacité du triméthoprim à potentialiser *in vivo* l'activité antibactérienne du sulfaméthoxazole.

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

Apparition d'une résistance

Lorsque l'inoculum est faible, la sensibilité du microorganisme varie peu après passages successifs en présence de triméthoprim. Cependant, lorsque l'inoculum est important, une résistance se manifeste rapidement. Dans le cas des souches sulfamido-sensibles, l'émergence de mutants est considérablement retardée par la présence de sulfaméthoxazole. Toutefois, le

délai produit par le sulfaméthoxazole dépend du degré de résistance des souches aux sulfamides. Lorsque celles-ci sont très résistantes, l'apparition de mutants n'est en fait presque pas retardée.

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité aiguë

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

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

Études de toxicité subaiguë

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

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

Études sur la toxicité chronique

Études de six mois

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

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

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

Études de 12 à 14 mois

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

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

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

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

D'autres modifications associées au traitement par le sulfaméthoxazole ont été observées lors de ces études menées chez l'animal, à savoir : une augmentation dose-dépendante de la phosphatase alcaline, une diminution dose-dépendante du gain pondéral moyen, une légère dépression de la fonction hématopoïétique, une atrophie testiculaire, une calcification rénale en foyer et une légère augmentation des vacuoles adipeuses dans le foie et les reins.

Reproduction et tératologie

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

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

Fécondité

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

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

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

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

Pouvoir tératogène

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

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

Les cas de fente palatine, consécutifs à l'administration quotidienne de 200 mg/kg de triméthoprimé seul ou de 640 mg/kg de sulfaméthoxazole seul entre le 8^e et le 16^e jour de la gestation, constituent la plus fréquente des anomalies à avoir été observées chez le rat. L'administration de doses de triméthoprimé plus élevées a produit des malformations osseuses ainsi que des cas d'exencéphalie attribuables à l'inhibition de la dihydrofolate réductase causée par le produit. L'administration d'acide folinique par voie sous-cutanée a toutefois permis de prévenir ces anomalies. Aucune anomalie fœtale n'a été observée aux doses quotidiennes de 160 mg/kg ou moins de triméthoprimé ou de 512 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole. Dans un rapport de 1 : 4, l'administration de triméthoprimé-sulfaméthoxazole a entraîné des malformations fœtales lorsque les doses se situaient entre 128 et 160 mg/kg dans le cas du

triméthoprim, et entre 512 et 640 mg/kg dans celui du sulfaméthoxazole. Il semble qu'une synergie distincte se soit produite avec l'association 1 : 2.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

S. O.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-TRIMEL

Comprimés de sulfaméthoxazole et triméthoprime

Suspension de sulfaméthoxazole et triméthoprime

PrTEVA-TRIMEL DS

Comprimés de sulfaméthoxazole et triméthoprime

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

Mises en garde et précautions importantes

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

À quoi Teva-Trimel/Teva-Trimel DS servent-ils?

Teva-Trimel/Teva-Trimel DS sont utilisés pour le traitement des infections suivantes :

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

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

Comment Teva-Trimel/Teva-Trimel DS agissent-ils?

Teva-Trimel/Teva-Trimel DS renferment deux antibiotiques : le sulfaméthoxazole et le triméthoprim. Teva-Trimel/Teva-Trimel DS agissent en :

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

Quels sont les ingrédients de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS?

Comprimés Teva-Trimel/Teva-Trimel DS :

Ingrédients médicinaux : sulfaméthoxazole et triméthoprim

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

Suspension orale Teva-Trimel :

Ingrédients médicinaux : sulfaméthoxazole et triméthoprim

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

Teva-Trimel/ Teva-Trimel DS est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

plaquettes alvéolées.

Comprimés TEVA-TRIMEL DS : Un comprimé contient 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 comprimés en plaquettes alvéolées.

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

Vous ne devez pas prendre Teva-Trimel/ Teva-Trimel DS si :

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

Teva-Trimel ne doit pas être administré aux nourrissons de moins de 2 mois.

Teva-Trimel DS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

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

Avant de prendre Teva-Trimel/Teva-Trimel DS, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous êtes séropositif au VIH (virus d'immunodéficience humaine);
- vous êtes atteint du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise);
- votre taux de potassium est bas;
- vous souffrez d'allergies ou d'asthme graves;
- vous prenez un médicament pour l'épilepsie ou les crises convulsives;
- vous avez une carence en folates, c'est-à-dire que la quantité d'acide folique (une vitamine) de votre organisme est insuffisante;
- vous êtes alcoolique;
- vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde;
- votre poids est insuffisant ou vous souffrez de malnutrition;
- vous avez une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase;
- vous souffrez de porphyrie, une rare maladie du sang qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux;
- vous avez un régime alimentaire riche en potassium;

- vous êtes atteint d'hypoaldostéronisme, c'est-à-dire que les taux d'aldostérone (une hormone) de votre organisme sont trop faibles.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Trimel/Teva-Trimel DS :

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

Utilisation de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS

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

Dose habituelle

- La dose de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS et la durée du traitement seront déterminées par votre professionnel de la santé.
- Prenez exactement la quantité de médicament prescrite par votre professionnel de la santé.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Enfants de moins de 12 ans

Enfants de 6 à 12 ans :	½ à 1 comprimé Teva-Trimel ou 5 à 10 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.
Enfants de 2 à 5 ans :	2,5 à 5 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.
Enfants de moins de 2 ans :	2,5 mL de suspension pédiatrique orale deux fois par jour.

Surdosage :

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

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

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de MÉDICAMENT. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées		√	
Vomissements		√	
Diarrhée (selles légèrement molles ou aqueuses)		√	
Maux de tête		√	
Perte d'appétit		√	
Éruption cutanée		√	
Urticaire		√	
Étourdissements (sommolence, sensation de tête légère)	√		
Constipation (selles dures)	√		
FRÉQUENT			
Faiblesse	√		
Fatigue (lassitude)	√		
Insomnie (incapacité à dormir)	√		
Troubles de la vue	√		
Alopécie (perte de cheveux)	√		
Saignements de nez	√		
Douleurs musculaires ou articulaires			√
Muguet (infection à levures dans la bouche et la gorge) : rougeur, sensation de brûlure ou endolorissement, surélévations blanches dans la bouche ou sur la langue.		√	
Hypoglycémie (taux de sucre bas dans le sang) : étourdissements ou sensation de tête légère, tremblements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
nervosité ou anxiété, impression de confusion, transpiration, frissons.			
Douleurs ou malaises abdominaux ou gastriques			√
Infection vaginale à levures : brûlure, démangeaison, douleur, rougeur, endolorissement, enflure ou irritation du vagin ou de la vulve, écoulement vaginal blanc et épais ayant l'apparence de fromage cottage.		√	
Dyspepsie (indigestion) : malaise ou douleur touchant la partie supérieure de l'abdomen.	√		
Démangeaison cutanée	√		
RARE			
Hallucinations		√	
Dépression		√	
Nervosité			√
Confusion		√	
Essoufflement		√	
Troubles du foie : nausées/vomissements persistants, douleur gastrique/abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux/peau, urine foncée.			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale persistante pouvant s'étendre jusqu'au dos, nausées, vomissements.			√
Colite à C. difficile (inflammation intestinale) :			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité abdominale.			
Méningite aseptique (inflammation du revêtement protecteur du cerveau, non causée par une infection) : céphalée ou raideur soudaines du cou, accompagnée de fièvre, de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière.			√
Réactions allergiques : difficulté à respirer, toux, fièvre, urticaire, démangeaisons, enflure de la langue ou de la gorge.			√
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves pouvant causer la mort) : macules rouges, cloques, douleurs corporelles, fièvre, enflure et rougissement des yeux, plaies sur la bouche, le nez et les organes génitaux.			√
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (maladie qui fait que 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,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
vomissements et diarrhée, maux de tête, difficulté à marcher, sensation de faiblesse et ecchymoses qui se forment facilement. Cela peut être grave et entraîner la mort.			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

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

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

Conservation

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

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

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Trimel/Teva-Trimel DS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 15 novembre 2023