

Monographie de produit

PrAPO-SULFATRIM

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 400/80 mg

PrAPO-SULFATRIM DS

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 800/160 mg

PrAPO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 100/20 mg

PrAPO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE

sulfaméthoxazole et triméthoprim en suspension orale USP à 40/8 mg / 5 ml

Agent antibactérien

**Apotex inc.
150 Signet Drive
Toronto
(Ontario)M9L 1T9
N° de contrôle :210871**

**DATE DE RÉVISION :
2 octobre 2018**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

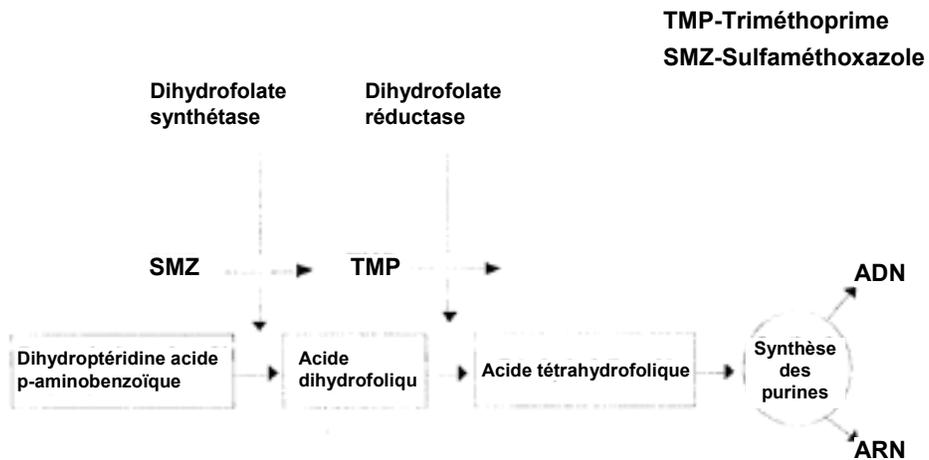
APO-SULFATRIM DS, COMPRIMÉS DE SULFAMÉTHOXAZOLE ET DE TRIMÉTHOPRIME USP À 800/160 MG
 APO-SULFATRIM, COMPRIMÉS DE SULFAMÉTHOXAZOLE ET DE TRIMÉTHOPRIME USP À 400/80 MG
 APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE, COMPRIMÉS DE SULFAMÉTHOXAZOLE ET DE TRIMÉTHOPRIME USP À
 100/20 MG
 APO-SULFATRIM EN SUSPENSION, SULFAMÉTHOXAZOLE ET TRIMÉTHOPRIME EN SUSPENSION ORALE USP
 À 40/8 MG / 5 ML

AGENT ANTIBACTÉRIEN

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Figure 1



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

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

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

Par conséquent, l'action d'APO-SULFATRIM dépend de la capacité à la fois du sulfaméthoxazole et du triméthoprim d'influer sur le métabolisme du folate de la bactérie; cependant, afin de conserver son effet thérapeutique, APO-SULFATRIM ne doit pas influencer sur le métabolisme du folate chez l'hôte. Puisque le sulfaméthoxazole n'affecte que la synthèse *de novo* de l'acide dihydrofolique par bactéries, il n'affecte pas le métabolisme du folate chez les animaux. Puisque chez les animaux, comme chez les bactéries, le folate doit être recyclé à la forme active par dihydrofolate réductase, on peut s'attendre à ce que le triméthoprim affecte le métabolisme du folate des mammifères. Par contre, parmi les inhibiteurs de folate semblables, le triméthoprim a été choisi spécialement pour sa faible toxicité chez les animaux et sa toxicité élevée chez les bactéries. Cette différence a été depuis expliquée par le fait que l'affinité entre le triméthoprim et la dihydrofolate réductase des bactéries est de quelque 40 000 fois plus élevée qu'avec l'enzyme mammifère correspondant.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Organismes Gram-négatifs

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

Organismes Gram-positifs

Streptocoque pyrogène
 Streptocoque viridans
Staphylococcus albus
 Staphylocoque doré
Diplococcus pneumoniae

Autres organismes

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

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

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

Infections des voies urinaires :

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

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures :

Traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique.

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

Infections du tractus gastro-intestinal :

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

Traitement de la dysenterie bacillaire*.

Autres infections :

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

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

APO-SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprime) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue, y compris des antécédents de thrombopénie immunitaire induite par le médicament en association avec le triméthoprime ou les sulfamides, le cotrimoxazole ou tout excipient d'APO-SULFATRIM, et chez les patients souffrant d'anémie mégalo-blastique avérée due à une carence en folate, des signes de dommages hépatiques parenchymateux marqués ou de dyscrasie sanguine.

APO-SULFATRIM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée lorsqu'il est impossible d'effectuer des épreuves sérologiques répétées (voir aussi PRÉCAUTIONS).

APO-SULFATRIM est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent, puisque les sulfamides traversent la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, et peuvent, par conséquent, provoquer un ictère nucléaire.

APO-SULFATRIM est contre-indiqué chez les nourrissons de moins de deux mois.

MISES EN GARDE

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

Le traitement par APO-SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprime) doit être interrompu dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'effet indésirable. Les signes cliniques tels qu'éruption cutanée, angine, fièvre, arthralgie, toux, essoufflement, pâleur, purpura ou ictère peuvent être des signes précurseurs de réactions graves. La toux, l'essoufflement ou les infiltrats pulmonaires peuvent indiquer une hypersensibilité pulmonaire aux sulfamides qui, malgré sa rareté, s'est avérée mortelle. Dans de rares cas, une éruption cutanée peut être suivie par des réactions plus sévères, comme le syndrome de Stevens-

Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), la nécrose hépatique fulminante ou le trouble de dyscrasie sanguine grave. Il est recommandé d'effectuer régulièrement des hémogrammes chez les patients recevant des sulfamides.

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

De rares cas de thrombopénie immunitaire grave ou potentiellement mortelle ont été signalés à la suite de l'utilisation de sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Sensibilité/résistance

Évolution de bactéries résistantes aux médicaments

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

APO-SULFATRIM ne doit être administré que dans les circonstances où le médecin traitant juge que les avantages du médicament outrepassent tous risques éventuels; on doit envisager l'administration d'un seul agent antibactérien efficace.

Les cliniciens doivent savoir que la thérapie de première intention pour la prise en charge de tout patient présentant une maladie diarrhéique est le maintien d'une hydratation adéquate.

APO-SULFATRIM doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, une carence en folate (par ex. les personnes âgées, les alcooliques chroniques, les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou qui prennent des anticonvulsivants, les patients atteints du syndrome de malabsorption et les patients en état de malnutrition) et ceux qui souffrent d'allergies sévères ou d'asthme bronchique. Il est recommandé d'effectuer des hémogrammes fréquents chez ces patients ainsi que chez ceux qui suivent un traitement à long terme en raison du risque éventuel d'une interférence avec le métabolisme du folate. Les modifications indiquant une carence en folate ont été, dans certains cas, renversées par un traitement par l'acide folinique.

Il faut envisager un supplément de folate adjoint à de fortes doses prolongées d'APO-SULFATRIM (voir Effets indésirables).

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

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

Le triméthoprime doit être administré avec prudence aux patients présentant un risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie. Il convient alors de surveiller de près les taux sériques de potassium et de sodium ainsi que la fonction rénale, et d'ajuster la posologie en fonction de

l'activité fonctionnelle rénale (voir Précautions, Insuffisance rénale et Posologie et administration).

Les facteurs de risque d'une hyperkaliémie sont une dose élevée de triméthoprime (20 mg/kg/jour), une insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 1,2$ mg/dl), un hypoaldostéronisme, un âgé avancé, l'apport en potassium et d'autres médicaments qui nuisent à l'excrétion du potassium. Le mécanisme probable est par le biais de l'inhibition du triméthoprime des canaux sodiques dans le tube distal, semblable à celui des diurétiques d'épargne potassique, telle l'amiloride.

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

À moins qu'il ne soit administré sous une étroite surveillance, le triméthoprime-sulfaméthoxazole ne doit pas être administré aux patients souffrant de troubles hématologiques graves, sauf sous stricte surveillance (voir Effets indésirables).

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

APO-SULFATRIM peut donc influencer sur les résultats des tests de la fonction thyroïdienne, mais cela a fort probablement peu ou pas d'importance clinique.

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

Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une surinfection par un organisme non sensible.

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

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD)

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée par suite de l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris APO-SULFATRIM. La gravité de la MACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il importe alors de tenir compte de ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du colon après une antibiothérapie. On a signalé la MACD plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

Le traitement par agents antibactériens peut altérer la flore normale du colon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent au développement de la MACD. Cette maladie peut causer une morbidité grave et entraîner le décès. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de diagnostic soupçonné ou avéré de la MACD, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre. En règle générale, les cas légers de MACD répondent bien à l'arrêt de la prise d'agents antibactériens ne visant pas *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à sévères, il faut envisager une prise en charge avec liquides et électrolytes, suppléments protéiniques et traitement par agent antibactérien ayant une efficacité clinique contre *Clostridium difficile*. On doit procéder à une évaluation chirurgicale, comme il en est indiqué par le plan clinique, car l'intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire dans certains cas sévères (voir Effets Indésirables).

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 Posologie et administration). La diffusion non ionique étant le principal facteur de clairance rénale du triméthoprime, l'élimination du triméthoprime diminue à mesure que progresse l'insuffisance rénale. Des épreuves sérologiques seront nécessaires pour ces patients. On ne doit pas administrer APO-SULFATRIM si le taux sérique de créatinine est supérieur à 2 mg par 100 ml afin d'éviter les risques de dysfonction permanente de la fonction rénale.

Personnes âgées

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

Il est recommandé de surveiller de près les personnes âgées traitées par APO-SULFATRIM ou recevant des doses élevées d'APO-SULFATRIM puisque ces personnes semblent plus exposées à un risque accru d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie. Une attention particulière doit être portée au traitement des personnes âgées ou des personnes chez qui l'on soupçonne une carence en folate; un supplément de folate doit être envisagé.

Enfants

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

Femmes enceintes

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole traversent la barrière placentaire et leur innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. Le triméthoprime est un antagoniste du folate et, selon certaines études menées sur des animaux, les deux agents ont causé des anomalies fœtales. Il a été démontré qu'à des doses excédant la dose thérapeutique recommandée chez l'humain, l'administration du triméthoprime et du sulfaméthoxazole a causé une palatoschisis et d'autres anomalies fœtales chez le rat, soit une découverte caractéristique de l'antagoniste du folate. Les effets du triméthoprime auraient pu être évités par la prise de folate alimentaire. On a observé des pertes fœtales chez le lapin après l'administration de doses de triméthoprime dépassant la dose thérapeutique recommandée chez l'humain. Des études cas-témoins ont montré qu'une corrélation peut être établie entre l'exposition aux antagonistes du folate et les anomalies congénitales chez les humaines. Par conséquent, on doit éviter d'administrer APO-SULFATRIM aux femmes enceintes, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse, à moins que les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus; on doit envisager la prise d'un supplément de folate si APO-SULFATRIM doit être administré pendant la grossesse.

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

Femmes qui allaitent

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole sont excrétés par le lait maternel. L'administration d'APO-

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

Patients présentant des affections et des maladies particulières

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

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

Des réactions d'hypersensibilité sévères se sont également manifestées chez les patients porteurs du VIH qui ont été exposés de nouveau au sulfaméthoxazole et au triméthoprime, parfois après un intervalle posologique de quelques jours. Dans une étude contrôlée par placebo, l'emploi concomitant de leucovorine et de sulfaméthoxazole et de triméthoprime dans le traitement d'urgence de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients porteurs du VIH a été associé à une augmentation des taux d'échec du traitement et de morbidité.

Patients atteints de phénylcétonurie

On note une altération du métabolisme de la phénylalanine par le triméthoprime, mais cette action n'a aucune incidence sur les patients atteints de phénylcétonurie.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-médicament

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

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 APO-SULFATRIM est prescrit simultanément.

Dans certains cas, le traitement concomitant de zidovudine peut augmenter le risque d'effets hématologiques indésirables reliés à APO-SULFATRIM. Si la coadministration est nécessaire, il convient de surveiller les paramètres hématologiques.

L'administration d'APO-SULFATRIM à 160 mg/800 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine due au composant du triméthoprime. La lamivudine n'a aucun effet sur

la pharmacocinétique du triméthoprimé ou du sulfaméthoxazole.

On rapporte que le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé peuvent prolonger le temps de prothrombine chez les patients recevant un anticoagulant tel que la warfarine. Cette interaction doit être prise en compte lorsqu'APO-SULFATRIM est administré aux patients déjà en traitement par anticoagulant; le temps de coagulation doit être évalué de nouveau.

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

Les sulfamides peuvent également déloger le méthotrexate des sites de liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi les concentrations de méthotrexate libre. Il faut envisager un supplément de folate.

Si l'on juge qu'APO-SULFATRIM constitue un traitement approprié chez les patients recevant d'autres antifoliques, il convient alors d'envisager un supplément de folate.

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

On doit faire preuve de prudence à l'égard des patients qui prennent tout autre médicament susceptible de provoquer une hyperkaliémie.

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez les patients traités par le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé et la cyclosporine après une transplantation rénale. Lorsque le triméthoprimé est coadministré avec des médicaments qui forment des cations au pH physiologique et qui sont en partie excrétés par une sécrétion rénale active (par ex. : procainamide, amantadine), il y a un risque d'inhibition concurrentielle de ce processus, ce qui peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'un ou des deux médicaments.

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

L'emploi concomitant de rifampicine et d'APO-SULFATRIM donne lieu à une réduction de la demi-vie plasmatique du triméthoprimé après une période d'environ une semaine, ce qui est jugé sans conséquence sur le plan clinique.

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

Épreuves de laboratoire

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

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

Renseignements pour le patient

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus courants sont hyperkaliémie, anorexie, candidose, céphalée, troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissements, diarrhée) et réactions allergiques cutanées (éruptions et urticaire). BIEN QUE RARES, DES DÉCÈS ASSOCIÉS À L'ADMINISTRATION DE SULFAMIDES ET D'APO-SULFATRIM SONT SURVENUS PAR SUITE DE RÉACTIONS GRAVES, Y COMPRIS LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON, LA NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (MALADIE DE LYEEL), LA NÉCROSE HÉPATIQUE FULMINANTE, L'AGRANULOCYTOSE, L'ANÉMIE APLASIQUE, D'AUTRES DYSCRASIES SANGUINES ET UNE HYPERSENSIBILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES (VOIR MISES EN GARDE).

Généralités

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

Allergiques

Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (maladie de Lyell), anaphylaxie, myocardite allergique, érythème polymorphe, toxidermie, dermatite exfoliative, œdème de Quincke, fièvre médicamenteuse, frissons, angéite allergique ressemblant au purpura de Schönlein-Henoch, maladie sérique, syndrome du type maladie sérique, réactions allergiques généralisées, éruption généralisée, éruption fixe d'origine médicamenteuse, photosensibilité, injection conjonctivale et sclérale, prurit, urticaire et éruptions cutanées. De plus, la périartérite noueuse et le lupus érythémateux disséminé et des réactions anaphylactoïdes (transpiration et effondrement) ont été rapportés.

Cardiovasculaires

Allongement de l'intervalle QT.

Endocriniens et métaboliques

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

Anorexie, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie (voir aussi PRÉCAUTIONS).

Gastro-intestinaux

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

Génito-urinaires

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

Hématologiques

Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie mégalo-blastique, anémie hémolytique et aplasique, méthémoglobinémie, purpura, agranulocytose, hypoprothrombinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en G6PD et aplasie médullaire.

Hépatiques, biliaires, pancréatiques

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

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

Musculosquelettiques

Arthralgie, rhabdomyolyse et myalgie.

Neurologiques

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

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

Ophthalmologiques

Uvéite.

Psychiatriques

Hallucinations, dépression, apathie, nervosité, étourdissements.

Respiratoires

Infiltrats pulmonaires, toux, essoufflement, dyspnée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-SULFATRIM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Pour prendre en charge une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison régional.

Aigus

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

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

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

Chroniques

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

INDICATION	POSOLOGIE*		DURÉE DU TRAITEMENT
	Adultes et enfants de plus de 12 ans Nombre de comprimés	Enfants de moins de 12 ans, mg/kg	
Infections bactériennes	2 comprimés APO-SULFATRIM ou 1 comprimé APO-SULFATRIM DS b.i.d.	15 mg de SMZ/kg et 3 mg de TMP/kg b.i.d.	Pendant au moins 5 jours ou jusqu'à ce que le patient ne présente pas de symptômes pendant 48 heures.
Infections bactériennes graves	3 comprimés APO-SULFATRIM ou 1,5 comprimé APO-SULFATRIM DS b.i.d.		Infections urinaires : jusqu'à ce que l'urine soit stérile.
Prévention et patients porteurs de la bactérie <i>Salmonella</i>	1 comprimé APO-SULFATRIM ou 0,5 comprimé APO-SULFATRIM DS b.i.d.		Salmonellose aiguë : au moins 7 jours après la défervescence. Patients porteurs de la bactérie <i>Salmonella</i> : jusqu'à ce que des coprocultures répétées s'avèrent négatives.
Gonorrhée non compliquée	2 comprimés APO-SULFATRIM ou 1 comprimé APO-SULFATRIM DS q.i.d.		Deux jours.
Pneumonite à <i>Pneumocystis Carinii</i>	25 mg de SMZ/kg et 5 mg de TMP/kg q.i.d.		Pendant au moins 14 jours.
* SMZ = sulfaméthoxazole; TMP = triméthoprime			

Altération de la fonction rénale :

En présence d'une altération de la fonction rénale, une dose réduite doit être administrée selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/s)	Schéma posologique recommandé
Plus de 0,5 (30 ml/min) De 0,25 à 0,5 (de 15 à 30 ml/min) Moins de 0,25 (15 ml/min)	Schéma posologique habituel Moitié du schéma posologique habituel Utilisation non recommandée

Lorsque seuls les taux de créatinine sérique sont connus, la formule suivante peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine. La créatinine sérique doit indiquer un état d'équilibre de la fonction rénale :

Hommes : Clairance de la créatinine (ml/s) =	Poids (kg) x (140 - âge) / 49 x créatinine sérique (mcmol/l)
Ou clairance de la créatinine (ml/min) =	Poids (kg) x (140 - âge) / 72 x créatinine sérique (mg/dl)
Femmes	Valeur précédente x 85

Infections générales graves

Enfants :

La dose quotidienne recommandée pour les enfants est de 5 à 10 mg de triméthoprim/kg de poids corporel/jour et de 25 à 50 mg de sulfaméthoxazole/kg de poids corporel/jour. On doit poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient ne présente plus de symptômes pendant deux jours; la plupart des patients devront être traités pendant une période minimale de cinq jours). D'autres affections, y compris certaines maladies tropicales rarement vues au Canada ont été traitées avec succès par le sulfaméthoxazole et le triméthoprim. La durée du traitement est comme suit :

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

Pneumonite à *Pneumocystis jiroveci*

Enfants et adultes

On doit poursuivre le traitement pendant une période thérapeutique d'au moins deux semaines. Le but est d'atteindre des concentrations sériques ou un pic plasmatique de triméthoprim égal ou supérieur à 5 microgrammes/ml ou plus (voir Effets indésirables).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**Substance médicamenteuse**

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

Dénomination propre : Sulfaméthoxazole

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₁N₃O₃S

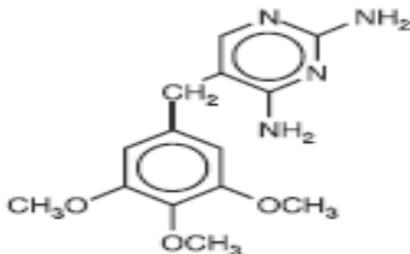
Masse moléculaire : 253,31

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

Dénomination propre : Triméthoprim

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{14}H_{18}N_4O_3$

Masse moléculaire : 290,32

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

Composition

Chaque comprimé APO-SULFATRIM contient du sulfaméthoxazole et du triméthoprim, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et méthylcellulose.

Chaque dose de suspension APO-SULFATRIM pédiatrique contient du sulfaméthoxazole et du triméthoprim, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : colorant d'amarante, arôme artificiel de cerise, carboxyméthylcellulose, jaune FD&C n° 6, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate, eau purifiée, cyclamate de sodium et solution de sorbitol.

Entreposage et stabilité

Les comprimés et la suspension APO-SULFATRIM doivent être entreposés à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de la lumière.

Formes posologiques offertes

Comprimés APO-SULFATRIM : Chaque comprimé rond, blanc, convexe d'un côté et portant une rainure et l'inscription « APO 400-80 », avec l'autre côté plat et sans inscription, contient 400 mg de sulfaméthoxazole USP et 80 mg de triméthoprime USP. Offerts en flacons de 100, 500 ou 1 000 comprimés.

Comprimés APO-SULFATRIM DS : Chaque comprimé en forme de capsule blanc, portant une rainure d'un côté et l'inscription « APO DS », contient 800 mg de sulfaméthoxazole USP et 160 mg de triméthoprime USP. Offerts en flacons de 10, 100, 250 ou 500 comprimés.

Comprimés APO-SULFATRIM pédiatrique : Chaque comprimé rond, blanc, plat et à bord biseauté contient 100 mg de sulfaméthoxazole USP et 20 mg de triméthoprime USP. Offert en flacons de 100 ou 1 000 comprimés.

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

MICROBIOLOGIE

APO-SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprime) est bactéricide *in vitro* contre les organismes Gram-positifs et Gram-négatifs qui figurent dans la liste du tableau 3.

Activité *in vitro* : En général, le triméthoprime est plus actif que le sulfaméthoxazole contre la plupart des espèces bactériennes (voir le tableau 1). Des exceptions notables sont à signaler, notamment *Neisseria gonorrhoeae* et *Pseudomonas aeruginosa* (qui sont généralement insensibles à ces médicaments).

Tableau 1

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

	CMI (mcg/ml)	
	Triméthoprime	Sulfaméthoxazole
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,4	100 (± 25)
<i>Diplococcus pneumoniae, type II</i>	1	32 (± 16)
<i>Viridans streptococci</i>	0,25	8
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,5	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	4
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	8	> 100
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0,4	> 100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,4	> 100
<i>Clostridium perfringens</i>	50	16 (± 8)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	250	> 1 000
<i>Nocardia asteroides</i>	10	5

<i>Escherichia coli</i>	0,2	8
<i>Citrobacter freundii</i>	0,1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	16
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	0,5	10
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	> 100
<i>Salmonella typhi</i>	0,4	4
<i>Salmonella typhimurium</i>	0,3	10
<i>Shigella spp.</i>	0,4	4
<i>Vibrio comma</i>	0,8	32
<i>Pasteurella septica</i>	0,1	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12	> 50
<i>Bordetella pertussis</i>	3	100
<i>Moraxella lacunata</i>	4	8 (± 2)
<i>Proteus spp.</i>	1	8
<i>Providencia B</i>	1	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 100	25
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	4	10
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12	1,6
<i>Neisseria meningitidis</i>	8	1,5

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

Démonstration de la synergie

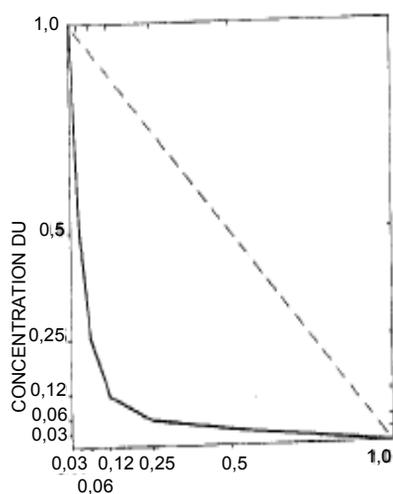
En testant le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, à la fois séparément et en association, la synergie a pu être démontrée *in vitro*. Elle est indiquée par un ou tous les éléments suivants :

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

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

Figure 2

CONCENTRATION DU SULFAMÉTHOXAZOLE



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

Le rapport optimal est également variable et peut être différent pour chaque organisme en raison de la large gamme variable de sensibilités des organismes au triméthoprime et au sulfaméthoxazole. Puisque, en général, le triméthoprime est environ 20 à 100 fois plus actif que le sulfaméthoxazole, les chercheurs ont préféré utiliser un rapport fixe se rapprochant du rapport modal optimal en examinant la sensibilité accrue des souches à l'association. Le rapport 1:20 est le plus couramment utilisé et des exemples de l'augmentation de l'activité sont illustrés au tableau 2.

<u>Tableau 2</u> EFFET SUR LA CMI DE L'ASSOCIATION D'UNE PARTIE DE TRIMÉTHOPRIME À 20 PARTIES DE SULFAMÉTHOXAZOLE				
Organisme	CMI (mcg/ml)			
	Sulfaméthoxazole		Triméthoprime	
	Seul	Association	Seul	Association
<i>Streptococcus pyogenes</i>	> 100	1,0	1,0	0,050
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	30	2,0	2,0	0,100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,0	0,3	1,0	0,015
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	0,3	1,0	0,015
<i>Bordetella pertussis</i>	50	4,0	3,0	0,200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 100	4,0	1,0	0,200
<i>Klebsiella aerogenes</i>	> 100	4,0	1,0	0,200
<i>Escherichia coli</i>	3,0	1,0	0,3	0,050

<i>Salmonella typhimurium</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Shigella sonnei</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Proteus vulgaris</i>	30	3,0	3,0	0,150
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	27	1,0	14,4	0,540

Le tableau 3 indique la fréquence de cas de sensibilité de 49 165 souches de 40 espèces à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole obtenue au terme de 28 études. Un disque d'antibiogramme contenant 1,25 mcg de triméthoprime et 23,75 mcg de sulfaméthoxazole a été utilisé aux fins de chaque étude en utilisant milieu de culture différent.

Effet de la résistance au sulfaméthoxazole (49) :

Un groupe de 449 isolats cliniques ont été séparés de façon arbitraire en deux groupes en fonction de leurs sensibilités respectives au sulfaméthoxazole : résistant (CIM < 100 mcg/ml) et sensible (CIM ≥ 100 mcg/ml). Ces organismes ont ensuite été soumis à de nouveaux tests à diverses concentrations selon un rapport fixe sulfaméthoxazole-triméthoprime. Le tableau 3 montre que l'ajout de triméthoprime a entraîné une réduction significative de la concentration de sulfaméthoxazole requise pour inhiber la plupart des organismes résistants évalués (à l'exception de *Pseudomonas*).

Tableau 3

FRÉQUENCE DE CAS DE SENSIBILITÉ AU TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

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

<i>Kl. edwardsii</i>	2	2	100,0
<i>Enterobacter</i>	1 344	1 169	86,9
<i>Ent. cloacae</i>	193	187	96,9
<i>Salmonella</i>	594	586	98,6
<i>Hafnia</i>	92	82	89,1
<i>Shigella</i>	226	222	98,2
<i>Sh. dysenteriae</i>	12	8	66,7
<i>Ps. aeruginosa</i>	3 081	600	19,5
<i>Ps. pseudomallei</i>	12	6	50,0
<i>Citrobacter</i>	202	184	91,1
<i>Serratia</i>	28	26	92,9
<i>Paracolobactrum</i>	84	59	70,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	284	218	76,8
<i>Flavobacterium</i>	2	2	100,0
<i>Achromobacter</i>	160	124	77,5
<i>Arizona sp.</i>	18	10	55,6
<i>Alcaligenes sp.</i>	150	127	84,7
Groupe AD	4	4	100,0
<i>Cory. diphtheriae</i>	2	2	100,0
<i>Acinetobacter</i>	16	15	93,7
<i>Aeromonas</i>	4	4	100,0
<i>Neisseria Meningitidis</i>	6	6	100,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	32	31	97,0

La résistance de *Bacteroides spp.* et de *Lactobacillus* est d'un intérêt particulier puisque ces bactéries composent la majeure partie de la flore intestinale. Administré pendant 10 jours à 12 adultes volontaires adultes, le triméthoprime-sulfaméthoxazole a éliminé toute la famille *Enterobacteriaceae* dans les selles, sans toutefois affecter ni l'un ni l'autre des groupes bactériens antérieurs. L'absence d'effet sur ces deux groupes importants est fort probablement responsable de la rareté des cas de troubles intestinaux pendant le traitement par le sulfaméthoxazole et le triméthoprime.

Le triméthoprime et les souches résistantes aux sulfamides

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

Examiné par des méthodes de sensibilité classiques, un organisme est considéré comme résistant aux sulfamides quand sa croissance macroscopique n'est pas affectée. Par définition, la « résistance » ne signifie pas nécessairement que le sulfamide n'a pas réduit la biosynthèse du folate de l'organisme. Selon l'activité enzymatique, des preuves indirectes montrent que la teneur

en dihydrofolate de telles souches résistantes aux sulfamides est, en fait, réduite en présence de sulfamides, bien que cette réduction ne soit pas aussi marquée que celle observée chez les souches sensibles aux sulfamides. Par conséquent, en présence de sulfaméthoxazole, l'effet du triméthoprim sur ces souches résistantes aux sulfamides devrait donc être renforcé, puisque la quantité de substrat contre laquelle le triméthoprim fait concurrence est réduite. Bien que la bactérie *Streptococcus faecalis* soit souvent considérée comme indifférente à la présence de sulfamides, il a pourtant été établi que la sensibilité de cet organisme (et des souches de la bactérie *Escherichia coli* résistantes aux sulfamides) s'est accrue de façon substantielle par l'ajout du triméthoprim. Des preuves plus convaincantes peuvent même être obtenues en utilisant le procédé de diffusion.

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

Renversement de l'activité du triméthoprim

Le triméthoprim agit en portant atteinte à la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Par conséquent, la présence d'une source exogène de ce dernier devrait, en théorie, diminuer, voire invalider l'activité antibactérienne d'APO-SULFATRIM chez l'hôte.

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

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

Acquisition de la résistance

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

Récemment, la présence de facteurs R conférant une forte résistance au triméthoprim a été observée chez des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* isolées de l'homme et de l'animal. Un facteur conférant une forte résistance au triméthoprim-sulfamide a été détecté dans une souche de la bactérie *Escherichia coli* et dans une souche de *Klebsiella aerogenes*. Les deux souches ont été isolées dans l'urine infectée de patients humains.

PHARMACOLOGIE

Les profils pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole et du triméthoprim restent les mêmes, qu'ils soient administrés en association ou en monothérapie. Les concentrations sanguines maximales pour les deux composés sont atteintes entre une et quatre heures après l'administration par voie orale. Des concentrations détectables sont toujours présentes après 24 heures. La demi-vie biologique du sulfaméthoxazole (26, 39, 50, 51) varie entre 9 et 11 heures et celle du

triméthoprime (26, 50, 51), entre 10 et 14 heures.

Liaison sérique (26)

Dans le sérum, le degré de liaison du triméthoprime aux protéines plasmatiques varie selon la concentration, mais s'élève normalement à 44 %. Le sulfaméthoxazole se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 %. L'ajout de sulfaméthoxazole a réduit de 3 à 4 % la liaison du triméthoprime, mais aucune modification de la liaison du sulfaméthoxazole aux protéines n'a été observée à des concentrations thérapeutiques des deux médicaments (37, 38).

Absorption

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

Distribution

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

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

Métabolisme et excrétion

Des études menées sur les composants individuels administrés séparément indiquent qu'en présence d'un apport élevé en liquide, soit environ 50 %, de la dose de triméthoprime ingérée par voie orale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en moins de 24 heures, alors qu'en présence d'un faible apport en liquide, la proportion est d'environ 40 %. Environ 10 % du médicament est excrété sous forme de métabolites ayant peu ou pas d'activité antibactérienne. Une certaine quantité de triméthoprime est excrétée dans la bile, où l'on obtient des concentrations deux fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. Toutefois, puisqu'il y a réabsorption complète du médicament, très peu se retrouve dans les selles. Des études effectuées au moyen du triméthoprime radiomarqué ont montré qu'il est presque complètement absorbé après une prise orale chez l'homme; moins de 4 % de la radioactivité s'est retrouvée dans les selles sur une période de six jours. La radioactivité a été éliminée du plasma et de l'urine dans une proportion presque identique; la quantité presque entière d'une dose orale étant excrétée dans l'urine en moins de 48 heures. La demi-vie biologique du triméthoprime a été calculée à 10 heures (plage de 6,2 à 12 heures chez quatre patients), ce qui correspond à la demi-vie du sulfaméthoxazole de 9 à 11 heures déterminée chez l'homme.

Le sulfaméthoxazole ingéré par voie orale est excrété dans l'urine en moins de 48 heures dans

une proportion de 60 %. De la quantité excrétée, environ la moitié est constitué du dérivé acétylé N⁴, le cinquième sous forme de N⁴ conjugué, le sixième sous forme intacte et environ le dixième est constitué d'un autre composé libre du N⁴.

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

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

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

Études de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité standard à double permutation portant sur une dose unique ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé.

A) La vitesse et l'importance de l'absorption du sulfaméthoxazole et du triméthoprime après une dose orale unique de 800 mg de sulfaméthoxazole et de 160 mg de triméthoprime administrée sous forme d'un comprimé BACTRIM à 800/160 mg ou d'un comprimé APO-SULFATRIM à 800/160 mg ont été mesurées et comparées. Les résultats peuvent être résumés comme suit (36) :

Sulfaméthoxazole	BACTRIM (É-T*)	APO-SULFATRIM (É-T)	Diff. (%)
ASC 0-71 (mcg-h/ml)	636,0 (94,8)	606,0 (79,6)	-4,7
C _{max} (mcg/ml)	47,4 (6,9)	42,4 (4,2)	-10,6
T _{max} (h)	1,6 (0,9)	2,6 (1,7)	+66,7
T _{1/2} (h)	9,1 (0,7)	8,8 (0,8) - 3,3	-3,3

Triméthoprime	BACTRIM (É-T)	APO-SULFATRIM (É-T)	Diff. (%)
ASC 0-71 (mcg-h/ml)	24,51 (5,10)	24,31 (4,57)	-0,8
C _{max} (mcg/ml)	1,47 (0,24)	1,49 (0,17)	+1,5
T _{max} (h)	1,7 (1,1)	1,7 (1,3)	+3,3
T _{1/2} (h)	10,3 (1,7)	10,1 (1,7)	-1,9

* É-T = Écart-type

B) La vitesse et l'importance de l'absorption du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé après une dose orale unique de 800 mg de sulfaméthoxazole et de 160 mg de triméthoprimé administrée sous forme de 20 ml de BACTRIM en suspension (200-40 mg/5 ml) ou de 20 ml d'APO-SULFATRIM pédiatrique en suspension (200-40 mg/5 ml) ont été mesurées et comparées. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

Sulfaméthoxazole	BACTRIM (É-T*)	APO-SULFATRIM (É-T)	Diff. (%)
ASC 0-47 (µg-h/ml)	561,9 (62,1)	562,4 (71,7)	+0,1
C _{max} (mcg/ml)	44,0 (5,2)	43,5 (5,9)	-1,2
T _{max} (h)	1,8 (1,5)	2,2 (1,2)	+19,0
T _{1/2} (h)	8,8 (1,2)	8,8 (1,2)	+0,0

Triméthoprimé	BACTRIM (É-T*)	APO-SULFATRIM (É-T)	Diff. (%)
ASC 0-47 (mcg-h/ml)	18,72 (3,48)	18,32 (3,72)	-2,1
C _{max} (mcg/ml)	1,35 (0,19)	1,31 (0,19)	-3,1
T _{max} (h)	1,7 (0,8)	2,2 (0,8)	+29,6
T _{1/2} (h)	8,7 (1,2)	9,1 (1,7)	+4,6

* É-T = Écart-type

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

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

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

Études de toxicité subaiguë

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

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

Études de toxicité chronique

Six mois

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

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

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

Entre 12 et 14 mois

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

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

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

vacuolisées), considérée comme secondaire à l'altération de la thyroïde, ont été observées chez quelques rats dans tous les groupes recevant le sulfaméthoxazole.

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

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

Études de la tolérance chez l'humain

Étude de toxicité chronique et de la tolérance

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

Étude de la fonction thyroïdienne

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

Reproduction et tératologie

Une recherche en trois phases comprenant une étude sur la fertilité et la performance reproductive générale, une étude périnatale et postnatale chez le rat et une étude tératologique sur le rat et le lapin a été effectuée en coadministrant le triméthoprime et le sulfaméthoxazole par voie orale dans un rapport de 1:5.

Les doses, seules et combinées, ayant fait l'objet de la recherche, étaient : 70 + 350, 30 + 150, 15 + 75, 0 + 350, 0 + 150, 0 + 75 et 14 + 0 ou 70 + 0 mg/kg.

Parmi les effets liés au médicament observés dans le cadre de la recherche, on a constaté une réduction du gain pondéral à la huitième semaine chez les mâles participant à l'étude de fertilité et de la performance de reproduction générale à des doses de 150 ou 350 mg/kg de sulfaméthoxazole, seules ou en combinaison, et un taux accru de mortalité maternelle dans le cadre de l'étude de la tératologie chez le lapin à des doses équivalentes. Dans l'une des 18 portées du groupe recevant des doses élevées en association, quatre des huit lapereaux

présentaient des anomalies. Deux ont présenté des malformations osseuses et deux autres des queues enroulées, des reins manquants ou petits, l'absence de paupière et un a présenté également une déformation des ventricules latéraux du cerveau. Les incidences de reins petits et sous-développés ont été telles qu'elles soulèvent la question des rapports de doses. Selon l'étude de tératogénicité chez les rats, des incidences de reins petits et sous-développés ont été notées : dans le groupe témoin : 0; groupes recevant l'association (dose de 420 mg/kg) : 6 (8,5 %), (dose de 180 mg/kg) : 3 (4,7 %), (dose de 90 mg/kg) : 2 (3,2 %). D'autres malformations observées dans le groupe recevant 420 mg/kg ont été l'incidence de cloison nasale incomplète et deux fœtus présentant des ouvertures anormalement larges des ventricules latéraux. La performance reproductive et la fertilité et le développement fœtal tardif n'ont pas été causés par le schéma posologique utilisé.

Fertilité

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

Chez le rat recevant la dose de 600 mg/kg, on a constaté une baisse légère et non significative du taux de conception. Le nombre de sujets vivants par portée et au sevrage était inférieur à celui du groupe témoin. Une légère perturbation du cycle œstral et de la numération des spermatozoïdes a également été notée.

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

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

Tératogénicité

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

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

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

Chez les lapines ayant reçu le médicament sur une base quotidienne pendant l'organogénèse

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Astwood E. B., Sullivan, I., Bissell, A. et Tyslowitz, R. Action of Certain Sulfonamides and of Thiourea upon the Function of the Thyroid Gland of the Rat. *Endocrinology* 1943; 32:210-225.
2. Bagdon, R.E. Experimental Pharmacology and Toxicology of Sulfonamides. *Experimental Chemotherapy* 1964; 2:249.
3. Baciewicz AM, Swafford WB. Hypoglycemia induced by the interaction of chlorpropamide and co-trimoxazole. *Druq Intel Clin Pharm* 1984; 18:309-310.
4. Banzas TM, Mouzet MT, Clegg P. [Clinical test of the combination trimethoprim-sulphamethoxazol in pediatrics]. *Prensa Med Argent* 1970;57(24):1202-1208.
5. Barbosa W, Pitaluga Vasconcelos WM. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetoprim na terapeutica da blastomicose Sul-Americana. *Rev Pat Trop* 1973;2:329-339.
6. Beumer, H.M. Double-Blind Trial with Sulfamethoxazole plus Trimethoprim (Bactrim) versus Demethyl-chlortetracycline (Ledermycin) in Chronic Respiratory Tract Infections. *Respiration* 1972; 29:257-269.
7. Bharija SC, Belhaj MS. Fixed drug eruption due to cotrimoxazole. *Australas J Dermatol* 1989; 30(1):43-44.
8. Étude sur la biodisponibilité. Données interne d'Apotex Inc., 1987.
9. Bohni, E. Chemotherapeutic Activity of the Combination of Trimethoprim and sulfamethoxazole in Infections of Mice. *Postgrad Med J* 1969 45:18.
10. Brathwaite AR, Gordon CC, MacDougal JR. Trimethoprim/sulfamethoxazole (SEPTRA) in penicillin-resistant male urethritis. Manuscrit (données internes de Burroughs Wellcome Inc.).
11. Brumfitt, W. Faiers, M.C., Pursell, R. E., Reeves, D.S. et Turnbull, A.R. Bacteriological and Clinical Studies with Trimethoprim Sulfonamide Combinations, with Particular Reference to the Treatment of Urinary Infections. *Postgrad Med J* 1969;45:.
12. Bunger, P., Diller W, Fuhr, J. et Kruger-Theimer, E. Vergleichende Untersuchungen and neueren Sulfanilamiden. 1. Mitteilung. *Arzneimittel Forschung* 1961;11:247.
13. Burchall, J.J. et Hitchings, G.H. Inhibitor Binding Analysis of Dihydrofolate Reductases from Various Species. *Molec Pharmacol* 1965;1:126-136.
14. Bushby S.R.M. Combined Antibacterial action in Vitro of Trimethoprim and Sulfonamides: The In Vitro Nature of Synergy. *Postgrad Med J* 1969;45:10.

15. Bushby, S.R.M. et Hitchings, G.H. Trimethoprim, A Sulfonamide Potentiator. *Brit J Pharmacol Chemother* 1968;33:72-90.
16. Bushby, S.R.M. The Effects of Sulfonamides on the emergence of Trimethoprim-Variants. Proc. 7th Int Congr Chemother 1971;1:847-848.
17. Bushby SRM, Barnett M. non publié, 1972. 16 Caprillif F. Report of a clinical trial with Bactrim in the treatment of gonorrhoea. Manuscrit (données internes de Burroughs Wellcome Inc.).
18. Carbajal BH. Treatment of chronic osteomyelitis with Bactrim and the ambulatory method, in *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. Hejzlar M *et al.* (éd.), Munich Urban and Schwarzenberg 1972;1:1127-1128.
19. Cash RA, Northrup RS, Mizanur Rahman AS. Trimethoprim and sulfamethoxazole in clinical cholera: comparison with tetracycline. *J Infect Dis* 1973;128(suppl 53).
20. Chrysanthakis C. The combination of trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of chronic osteomyelitis. *Orthopaedic Chron Asklipiion Hosp HRC* 1970;20(2):1-7.
21. Cox CE, Montgomery WG. Combined trimethoprim-sulfisoxazole therapy of urinary infections. Clinical studies. *Postgrad Med J* 1969;45(suppl 71).
22. Craven JL, Pugsley DJ, Blowers R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to penicillin-resistant staphylococci in Uganda. *Br Med J* 1970;3(716):201-203.
23. Crichton. E.P. et McDonnell, C.E. The Combination of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in the treatment of Urinary Tract Infection. *Can Med Ass J* 1972;107:292-295.
24. Csonka, G.W. et Knight, G.J. Therapeutic Trial of Trimethoprim as a Potentiator of Sulfonamides in Gonorrhoea. *Brit J Ven Dis* 1967;43:161.
25. de Pourbaix F, Pourbaix-Collignon AMD, Raynal L, d'Inverno E. [Clinical and bacteriological test in urinary infection of trimethoprim combined with sulfamethoxazole]. *Rev Med Liege* 1969;24(22):800-802.
26. Daikos GK, Papapolyzos N, Marketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadis E. Trimethoprim-sulfamethoxazole in brucellosis. *J Infect Dis* 1973;128(suppl 3).
27. Das JKL, Lall RLP. Effect of co-trimoxazole in renal failure. *Ind Med J* 1985;79:70-72.
28. Darrell, J.H., Garrod, L.P. et Waterworth, P.M. Trimethoprim: Laboratory and Clinical Studies. *J Clin Path* 1968;21:202-209.
29. Drew, C.D.M., Hughes, D.T.D. et Jenkins, G.C. Long Term Treatment of Chest Infections with a Combination of Trimethoprim and Sulfonamide: The Clinical,

- Bacteriological and Haematological Effects. 5th Int Congr Chemother 1967; Vienne, 3:107.
30. Evans RA, Benson RE. Complicated nocardiosis successfully treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Med J Aust* 1971;1(13):684-685.
 31. Farid Z, Sparks HA, Hassan A. Treatment of Salmonella paratyphi A osteomyelitis with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Trop Med Hyg* 1973;76(4):91-93.
 32. Fleming, M. P., Datta, N. et Gruneberg, R. N. Trimethoprim Resistance Determined by R Factors. *Brit Med J* 1972;1:726-728.
 33. Fowle AS. National use of trimethoprim and sulphamethoxazole for one year-- problems and solutions. *S Afr Med J* 1970;44(suppl 32):15-20.
 35. Garrod, L.P. Clinical Applications of Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Achievements and Prospects. *S Afr Med J* 1970;44:12.
 36. Gentry, A. et Morse, P.A. Partial Reversal of the Thymineless State In Vivo. *Nature* 1966;212:1483-1484.
 37. Gharagozloo RA, Naficy K, Mouin M, Nassirzadeh MH, Yalda R. Comparative trial of tetracycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulphamethoxazole in eradication of Vibrio cholerae El Tor. *Br Med J* 1970;4(730):281-282.
 38. Gibbons RB, Lindauer JA. Successful treatment of Pneumocystis carinii pneumonia with trimethoprim - sulfamethoxazole in hypersensitive AIDS patients. *JAMA* 1985;253:1259-1260.
 39. Gillman MA, Sandyk R. Phenytoin toxicity and co-trimoxazole. *Ann Intern Med* 1985;102:559.
 40. Gotz, H. et Hantschke, D. Klinische Erfahrungen mit Ro 6-2580 in der Dermatologie. *Chemotherapy* 1969;14:57-65.
 41. Grunberg, E., Prince, H.N. et De Lorenzo, W.F. The In Vivo Effect of Folinic Acid (Citrovorum Factor) on the potentiation of the Antibacterial Activity of Sulfisoxazole by Trimethoprim. *J Clin Pharmacol* 1970;10:231-234.
 42. Gutman LT. The use of trimethoprim - sulfamethoxazole in children: a review of adverse reactions and indications. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:349-357.
 43. Hall, P.W. Renal Secretory Tm for Sulphonamide. *Clin Res* 1961;9:248.
 44. Hassan A, Erian MM, Farid Z, Hathout SD, Sorensen K. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute brucellosis. *Br Med J* 1971;3(767):159-160.
 45. Higgins, GM. A consideration of the physiologic action of thiouracil and other goitrogens. *Minn Med* 1944;997-1001.

46. Hoffman La Roche : Monographie de Bactrim, 1987.
47. Hughes, D.T.D., Drew, D.C.M., Johnson, B.W. et Jarvis, J.D. Trimethoprim and Sulfamethoxazole in the Treatment of Chronic Chest Infections. *Chemotherapy* 1969;14:151-157.
48. Hughes, D.T.D. Treatment of Exacerbations of Chronic Chest Infections with Combinations of Sulfamethoxazole- Trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969;45:86-88.
49. Hughes, W.T., Feldman, S. et Sanyal, S.K. Treatment of Pneumocystis carinii Pneumonitis with Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 1975;122:47-50.
50. Hughes WT, Feldman S, Chandhary S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) and pentamidine(PNT) in the treatments of Pneumocystis carinii pneumonitis. *Pediatr Res*.
51. Hughes WT. Trimethoprim - sulfamethoxazole therapy for Pneumocystis carinii pneumonitis in children. *Rev Infect Dis* 1982;4:602-607.
52. Jaffe HS, et al. Complications of co-trimoxazole in treatment of AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. *Lancet* 1983;1109-1111.
53. Japan Cooperative Bacteriological Study Group for Co-Trimazole: Analysis of Vitro Antibacterial Activities of the Combination of Trimethoprim and Sulfamethoxazole on Clinical Isolates in Japan. *The J of Inf Diseases* 1973;128:S502.
54. Jewkes, R.F., Edwards, M.S. et Grant, B.J.B. Haematological Changes in a Patient on Long Term Treatment with a Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination. *Postgrad Med J* 1970;46:723-726.
55. Jenkins, G.C., Hughes, D.T.D. et Hall, P.C. A Haematological Study of Patients Receiving Long Term Treatment with Trimethoprim and Sulfonamide. *J Clin Path* 1970;23:392-396.
56. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim - sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis* 1982;4:426-428.
57. Kalowski, S., Nanra, R.S., Mathew, T.H. et Kincaid-Smith, P. Deterioration in Renal Function in Association with Co-trimoxazole Therapy. *Lancet* 1973:394-397.
58. Kamat, S.A. Further Studies with Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Acute Systemic Salmonellosis (Enteric Fever). Présenté lors du Int Congr Chemother, Tokyo, du 10 au 15 août 1969.
59. Kaplan, S.A., Weinfeld, R.E., Abruzzo, C.W., McFaden, K., Jack, M. L. et Weissman, L. Pharmacokinetic Profile of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Man. *J Infect Dis* 1973;128:S547.

59. Lal S, Modawal KK, Fowle AS, Peach B, Popham RD. Acute brucellosis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1970;1(717):256-257.
60. Langlois, Y., Melancon, J. et Tetreault, L. Association Trimethoprim-Sulfaméthoxazole dans l'infection Urinaire à Coliformes. *L'Union Med du Can* 1973;102:395-399.
61. Laqueur, G.L. Nodular Hyperplasia of Thyroid Glands Induced by Thiouracil. *Cancer Res* 1949;9:247-255.
62. Lexomboon, U., Mansuwan, P., Duangmani, C., Benjadol, P. et McMinn, M.T. Clinical Evaluation of Co-trimoxazole and Furazolidone in Treatment of Shigellosis in Children. *Brit Med J* 1972;3:23-26.
63. Ludwig E, et al. Pharmacokinetics of the sulphamethaxazole – trimethoprim combination in geriatric patients. *Infection* 1982;10:315-316.
64. Lykkegaard NM, Laursen H, Stroyer I. Short-term treatment of urinary tract infection with trimethoprim sulfamethoxazole - a clinical and bacteriological study. *Scand J Infect Dis* 1970;2:211-214.
65. Mallett, E. et Musselwhite, D. The Use of 'Septrin' in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. *The Practitioner* 1970;205:807-811.
66. Meyer, HA. Efficacité thérapeutique du Bactrim dans le traitement du typhus, du paratyphus et d'autres salmonelloses. *Ars Medici* 1973;28:113-119.
67. McGuinness, B. W. A Combination of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Upper Respiratory Infection. *Postgrad Med J* 1969;45:99.
68. Money, W.L. et Rawson, R.W. The Experimental Production of Thyroid Tumors in the Rat Exposed to Prolonged Treatment with Thiouracil. *Cancer* 1950;3:321-335.
69. Naff H. [Changes in the intestinal flora induced in man by Bactrim]. *Pathol Microbiol (Basel)* 1971;37(1):1-22.
70. Nunn PP, Allistone JC. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. Implications of folinic acid. *Chest* 1984;86:149-150.
71. Pato ML, Brown GM. Mechanisms of resistance of Escherichia Coli to Sulfondamides. *Arch Biochem Biophys* 1963;103:443-448.
72. Pavillard ER. Treatment of nocardial infection with trimethoprim-sulphamethoxazole. *Med J Aust* 1973;1(suppl 2):65-69.
73. Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalaemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2000;22(3):227-36.

74. Pines A, Greenfield JS, Raafat H, Rahman M, Siddiqui AM. Preliminary experience with trimethoprim and sulphamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. *Postgrad Med J* 1969;45(suppl 90).
75. Purves, H.D. et Griesbach, W.E. Studies on Experimental Goitre. VII: Thyroid Carcinomata in Rats Treated with Thiourea. *Brit J Exp Path* 1946;27:294-297.
76. Purves, H.D. et Griesbach, W.E. Studies on Experimental Goitre. VIII: Thyroid Tumors in Rats Treated with Thiourea. *Brit J Exp Path* 1947;28:46-53.
77. Pugsley, D.J. Mwanje, L., Pearson, C. et Blowers, R. Use of Trimethoprim and Sulfaemthoxazole in Tropical Africa: Typhoid Fever, Salmonella Typhi Carriage and Staphylococcus Aureus Sepsis. *Postgrad Med J* 1969;45:95.
78. Roth B, Falco EA, Hitchings GH, Bushby SR. 5-Benzyl-2, 4-Diaminopyrimidines as antibacterial agents. 1. Synthesis and Antibacterial activity *in vitro*. *J Med Pharm Chem* 1962;91:1103-1123.
79. Salter AJ. Trimethoprim - sulfamethoxazole in treatment of severe infections. *Rev Infect Dis* 1982;4:338-350.
80. Semprevivo L, Gamboa R, Silva M, Saitua MT. Treatment with Bactrim of typhoid and paratyphoid fever in children. *Proc 6th Int Congr Chemother* 1969;1:794-797.
81. Schofield, C.B.S., Masterton, G., Moffett, M. et McGill, M.I. The Treatment of Gonorrhoea in Women with Sulfamethoxazole-Trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969;45:81.
82. Sharpstone, P. The Renal Handling of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Man. *Postgrad Med J* 1969;45:38.
83. Siber GR, *et al.* Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1982;4:566-578.
84. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):891-896.
85. Schwartz, D.E. et Ziegler, W.H. Assay and Pharmacokinetics of Trimethoprim in Man and Animals. *Postgrad Med J* 1969;45:32.
86. Thomas MH, Gutterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim - sulfamethoxazole. *J Rheumatol* 1986;13:440-441.
87. Udwardia, T.E., Omar, M.M. et Meisheri, I.U. Clinical Trial with 'Septrin' (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) in Surgical Infections. *The Ind Practitioner* 1970;23:731-738.
88. Varoquaux O, *et al.* Pharmacokinetics of the trimethoprim - sulfamethoxazole combination in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:575-581.

89. Waltzer, P.D., Perl, D.P., Krogstad, D.J., Rawson, P.G. et Schultz, M.G. Pneumocystis carinii Pneumonia in the United States. *Ann Int Med* 1974;80:83-93.
90. Williams, J.D., Brumfitt, W., Condie, A.P. et Reeves, D.S. The Treatment of Bacteriuria in Pregnant Women with Sulfamethoxazole and Trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969;45:71.
91. Welling, P.G., Craig, Wm. A., Amidon, G.L. et Kunin, C.M. Pharmacokinetics of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Normal Subjects and in Patients with Renal Failure. *J Infect Dis* 1973;128:S556.
92. Wormser GP, *et al.* Co-trimoxazole (trimethoprim - sulfamethoxazole). An updated review of its anti-bacterial activity and clinical efficacy, *Drugs* 1982;24:459-518.
93. Monographie de Septra® pour injection, Aspen Pharmacare Canada Inc. Date de préparation : 11 janvier 2017. Numéro de contrôle : 200412

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr APO-SULFATRIM

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 400/80 mg

Pr APO-SULFATRIM DS

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 800/160 mg

Pr APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE

comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP à 100/20 mg

Pr APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE

sulfaméthoxazole et triméthoprim en suspension orale USP à 40/8 mg / 5 mL

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-SULFATRIM* et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-SULFATRIM/APO-SULFATRIM DS/APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE/APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE.

* Dans ce dépliant, APO-SULFATRIM fera référence à toutes les formes posologiques, sauf indication contraire.

Quelles sont les raisons d'utiliser APO-SULFATRIM?

APO-SULFATRIM est utilisé pour traiter les infections causées par certaines bactéries dans :

- les voies urinaires;
- les voies respiratoires;
- le tractus gastro-intestinal (estomac et intestins).

Les médicaments antibactériens comme APO-SULFATRIM traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment APO-SULFATRIM agit-il?

APO-SULFATRIM contient deux antibiotiques différents appelés le sulfaméthoxazole et le triméthoprim.

APO-SULFATRIM agit pour :

- arrêter la croissance des bactéries;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- tuer les bactéries;
- réduire l'infection dans votre corps.

Quels sont les ingrédients d'APO-SULFATRIM/APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE/APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE?

Comprimés APO-SULFATRIM/APO-SULFATRIM DS/APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE/APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE :

Chaque comprimé APO-SULFATRIM contient du sulfaméthoxazole et du triméthoprime, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et méthylcellulose.

Chaque dose de suspension APO-SULFATRIM pédiatrique contient du sulfaméthoxazole et du triméthoprime, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : colorant d'amarante, arôme artificiel de cerise, carboxyméthylcellulose, jaune FD&C n° 6, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate, eau purifiée, cyclamate de sodium et solution de sorbitol.

APO-SULFATRIM/APO-SULFATRIM DS/APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE/APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE sont offerts sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés APO-SULFATRIM à 400/80 mg

Comprimés APO-SULFATRIM DS à 800/160 mg

Comprimés APO-SULFATRIM pédiatrique à 100/20 mg

Suspension APO-SULFATRIM pédiatrique à 40/8 mg / 5 mL

Ne prenez pas APO-SULFATRIM si :

- vous êtes allergique au sulfaméthoxazole, au triméthoprime ou à tout autre ingrédient d'APO-SULFATRIM;
- vous êtes allergique aux médicaments appelés sulfamides. Parlez avec votre médecin si vous êtes allergique à un médicament et que vous n'êtes pas certain s'il s'agit d'un sulfamide;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez un problème sanguin;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez.

Veillez consulter la section « **Comment prendre APO-SULFATRIM/APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE/APO-SULFATRIM EN SUSPENSION ORALE** » pour obtenir de plus amples renseignements.

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

- vous présentez des troubles rénaux ou hépatiques;
- vous avez une carence en folates. Cela signifie que vous n'avez pas suffisamment d'acide folique (une vitamine) dans votre corps. Consultez votre médecin si :
 - vous avez un problème d'alcoolisme;
 - vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde;
 - vous prenez des médicaments contre l'épilepsie ou les convulsions;
 - vous êtes en état de sous-poids (maigre) ou ne mangez pas assez (malnutrition);
- vous avez des allergies sévères ou de l'asthme;
- vous avez une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphatedéshydrogénase (G6PD);
- vous présentez des troubles sanguins, y compris un trouble appelé porphyrie, qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux;
- vous avez un taux élevé de potassium ou un taux bas de sodium dans le sang. Consultez votre médecin si vous suivez un régime alimentaire riche en potassium;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. Consultez votre médecin sur la façon de nourrir votre bébé pendant la prise d'APO-SULFATRIM;
- vous êtes atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou vous êtes infecté par le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-SULFATRIM :

- les médicaments utilisés pour éliminer l'excès de liquide de l'organisme (appelés diurétiques), comme le furosémide, l'indapamide et l'hydrochlorothiazide;
- la phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie;
- la pyriméthamine, un médicament utilisé pour traiter le paludisme et la toxoplasmosé;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH/sida, comme l'abacavir, la lamivudine, la zidovudine, l'emtricitabine;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;
- les médicaments pour traiter un rythme cardiaque irrégulier, comme la digoxine;
- les médicaments utilisés pour maîtriser le taux de sucre dans le sang, comme la metformine, le gliclazide et l'insuline.

Comme APO-SULFATRIM peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Comment prendre APO-SULFATRIM :

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

Dose habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Comprimés APO-SULFATRIM

- La dose habituelle d'APO-SULFATRIM est de deux comprimés deux fois par jour pendant 5 jours.

Comprimés APO-SULFATRIM DS

- La dose habituelle d'APO-SULFATRIM DS est d'un comprimé deux fois par jour pendant 5 jours.

Enfants de moins de 12 ans :

APO-SULFATRIM PÉDIATRIQUE

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

SURDOSAGE :

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

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel.
- Ne doublez jamais la dose pour compenser la dose oubliée.

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

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

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Faiblesse et fatigue;
- Difficulté à dormir (insomnie);
- Troubles de la vision;
- Perte de cheveux (alopécie);
- Saignements de nez;
- Perte d'appétit;
- Infection à levures;
- Constipation (difficulté à évacuer des selles).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : étourdissements ou sensation de tête légère, tremblements, nervosité		√	
Changement de l'état mental : confusion, dépression, hallucinations (voir des choses qui n'existent pas),		√	
Problèmes de foie : nausées persistantes, vomissements, douleurs à l'estomac ou dans la zone abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale persistante, douleur qui peut s'étendre jusqu'au dos, nausées,			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
Colite à C. difficile (inflammation intestinale) : diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale, ou sensibilité au toucher.			√
Méningite aseptique (inflammation de la membrane protectrice du cerveau qui n'est pas causée par l'infection), mal de tête ou raideur du cou d'apparition soudaine, accompagnés de fièvre, de nausées,			√
Réactions allergiques : difficulté à respirer, toux, fièvre, urticaire, démangeaisons, enflure de la langue ou de la gorge.			√
Syndrome de Steven-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (graves réactions cutanées potentiellement mortelles) : éruption cutanée rouge, ampoules ou cloques, douleurs corporelles, fièvre, yeux rouges et enflés, plaies			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

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

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète à l'intention des professionnels de la santé, qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention du patient 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>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en appelant au 1-800-667-4708.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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

Dernière révision : 2 octobre 2018