

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr SULFATRIM

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP
400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim

Pr SULFATRIM DS

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP
800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprim

Pr SULFATRIM PEDIATRIC

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP
100 mg de sulfaméthoxazole et 20 mg de triméthoprim

Agent antibactérien
ATC J01EE01

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone
Road, Unit #1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date de l'homologation initiale :
31 décembre 1979

Date de révision :
28 juillet 2023

Numéro de contrôle : 273861

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Indications (1)	03/2020
Contre-indications (2)	03/2020
Mises en garde et précautions importantes (3)	11/2021
Posologie et administration (4)	03/2020
Mises en garde et précautions (7)	07/2023

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	7
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des réactions indésirables.....	16
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1 Interactions médicament-médicament.....	18
9.2 Interactions médicament-aliment	20

9.3	Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	20
9.4	Interactions médicament-mode de vie.....	20
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacocinétique	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	23
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
13	ESSAIS CLINIQUES	26
14	MICROBIOLOGIE	27
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
16	MONOGRAPHIES DES PRODUITS DE RÉFÉRENCE.....	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprine) s'est avéré efficace dans le traitement des infections associées aux organismes Gram positif et Gram négatif suivants :

Organismes Gram négatif

Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Enterobacter (Aerobacter) aerogenes
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Espèces du genre Salmonella
Espèces du genre Shigella
Vibrio cholerae

Organismes Gram positif

Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Staphylococcus albus
Staphylococcus aureus
Diplococcus pneumoniae

Autres organismes

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

Des tests de sensibilité doivent être effectués dans la mesure du possible pour déterminer le meilleur traitement. Ces tests doivent être refaits en cas d'échec, de rechute ou de récurrence rapide.

SULFATRIM peut être indiqué pour les infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des organismes susmentionnés.

Infection des voies urinaires :

Traitement des infections des voies urinaires aiguës non compliquées*. Il est recommandé de traiter les épisodes initiaux d'infections des voies urinaires non compliquées par un agent antibactérien efficace en monothérapie plutôt que par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprine.

Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures :

Traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique.

Traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci**. SULFATRIM est également indiqué pour le traitement des nourrissons et des enfants ayant reçu un diagnostic de pneumonite à *Pneumocystis jiroveci*, particulièrement s'ils sont immunodéprimés.

Infections du tractus gastro-intestinal :

Traitement du choléra, en appoint à des suppléments hydroélectrolytiques, lorsqu'une sensibilité de l'organisme a été démontrée *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.

SULFATRIM n'est pas indiqué pour les infections associées à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma* ni lorsque l'infection est d'origine virale.

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie pour le traitement des infections à streptocoques.

Sulfaméthoxazole-triméthoprima a fait l'objet d'études cliniques pour les indications susmentionnées.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité de SULFATRIM et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser SULFATRIM seulement pour traiter les infections dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont causées par des bactéries sensibles au produit. Lorsque des cultures ou des tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

1.1 Pédiatrie

Enfants : SULFATRIM n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux mois (voir [Contre-indications](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées : L'utilisation de SULFATRIM est approuvée chez les patients âgés, mais le risque de réactions indésirables graves pourrait être plus élevé chez cette population de patients, particulièrement en présence de facteurs aggravants (voir [Mises en garde et précautions](#) et [Réactions indésirables](#)). Des ajustements posologiques appropriés doivent être apportés (voir [Posologie et administration](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

SULFATRIM est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. Pour la liste complète, voir [Formes posologiques, Concentrations, Composition et conditionnement](#).

SULFATRIM est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie immune d'origine médicamenteuse, en association avec le triméthoprimé ou les sulfamides, ainsi que chez les patients présentant une anémie mégaloblastique documentée attribuable à une carence en folates, des signes de lésions parenchymateuses marquées ou des dyscrasies sanguines.

SULFATRIM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée lorsqu'il est impossible d'effectuer des mesures répétées pour surveiller les concentrations plasmatiques du médicament (voir [Mises en garde et précautions](#)).

SULFATRIM est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent en raison du fait que les sulfamides traversent le placenta et sont excrétés dans le lait maternel, ce qui peut causer un ictère nucléaire.

SULFATRIM est contre-indiqué chez les bébés prématurés et les nourrissons nés à terme âgés de moins de deux mois.

SULFATRIM ne doit pas être administré aux patients présentant une porphyrie aiguë.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- SULFATRIM peut causer de graves réactions cutanées potentiellement mortelles, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS). Parmi les symptômes : éruption cutanée rouge et plate, ampoules, desquamation de la peau, fièvre, douleurs corporelles. Ils comprennent également des cloques et des ulcères sur vos muqueuses (la bouche, le nez et les organes génitaux). Les yeux peuvent devenir rouges et enflés. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être arrêté immédiatement.
- SULFATRIM peut causer une maladie du foie appelée nécrose hépatique fulminante pouvant menaçant le pronostic vital. Les symptômes comprennent le jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), de la douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, l'enflure de l'abdomen, des nausées et des vomissements. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être arrêté immédiatement.
- SULFATRIM peut causer un problème sanguin appelé agranulocytose, où le nombre de globules blancs dans le sang devient dangereusement bas. Les symptômes peuvent comprendre une fièvre soudaine, des frissons, un mal de gorge, ou une sensation de faiblesse. Les patients peuvent présenter également une fréquence cardiaque rapide ou une respiration accélérée. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être arrêté immédiatement.
- SULFATRIM peut causer une anémie aplasique, où la moelle osseuse est incapable de produire suffisamment de cellules sanguines pour empêcher des lésions. Les symptômes peuvent comprendre une sensation de fatigue ou d'essoufflement, une peau pâle, une tendance aux ecchymoses ou des ecchymoses inexplicables, de la fièvre, des frissons, un mal de gorge et une sensation généralisée de malaise. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être

arrêté immédiatement.

- SULFATRIM peut causer une thrombocytopénie immune pouvant menacer le pronostic vital. Parmi les symptômes, on note une tendance aux ecchymoses, une éruption cutanée qui se présente sous forme de minuscules taches rougeâtres ou pourpres, habituellement dans la partie inférieure des jambes, un saignement des gencives ou du nez et la présence de sang dans l'urine ou les selles. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être arrêté immédiatement.
- SULFATRIM peut causer une réaction allergique dans les poumons et les voies respiratoires pouvant obstruer les voies respiratoires et rendre la respiration difficile, et qui peut menacer le pronostic vital si la personne n'obtient pas de l'aide médicale. Les symptômes comprennent la difficulté à respirer, la toux, une respiration sifflante et une sensation de serrement dans la poitrine. Si les patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes, le traitement par SULFATRIM doit être arrêté immédiatement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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 SULFATRIM ou 1 comprimé SULFATRIM DS 2 fois/jour	15 mg de SMZ/kg et 3 mg de TMP/kg 2 fois/jour	Au moins 5 jours ou jusqu'à ce que le patient ne présente pas de symptômes pendant 48 heures.
Infections bactériennes graves	3 comprimés SULFATRIM ou 1,5 comprimé SULFATRIM DS 2 fois/jour		Infections urinaires : jusqu'à ce que l'urine devienne stérile.
Prévention et patients porteurs de la bactérie <1>Salmonella</1>	1 comprimé SULFATRIM ou 0,5 comprimé SULFATRIM DS 2 fois/jour		Salmonellose aiguë : au moins 7 jours après la défervescence. Patients porteurs de la bactérie <1>Salmonella</1> : jusqu'à ce que des coprocultures répétées s'avèrent négatives.
Gonorrhée non compliquée	2 comprimés SULFATRIM ou 1 comprimé SULFATRIM DS 4 fois/jour		Deux jours.
Pneumonite à <1>Pneumocystis	25 mg de SMZ/kg et 5 mg de TMP/kg 4 fois/jour		Au moins 14 jours.

INDICATION	POSOLOGIE*		DURÉE DU TRAITEMENT
	Adultes et enfants de plus de 12 ans Nombre de comprimés	Enfants de moins de 12 ans, mg/kg	
Carinil</1>			
* SMZ = sulfaméthoxazole TMP = triméthoprim			

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) =	$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique (mcmol/L)}}$
Ou clairance de la créatinine (mL/min) =	$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$
Femmes :	Valeur précédente x 85.

Infections généralisées 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 depuis deux jours (la majorité des patients auront besoin d'un traitement d'au moins cinq jours).

D'autres affections, y compris certaines maladies tropicales rarement observées au Canada, ont également été traitées efficacement par sulfaméthoxazole et triméthoprim. La durée du traitement se décrit 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 totale d'au moins deux semaines. L'objectif consiste à obtenir des concentrations plasmatiques ou sériques maximales de triméthoprimine de 5 microgrammes/mL ou plus (voir [Réactions indésirables](#)).

5 SURDOSAGE

Symptômes et traitement

Toxicité aiguë

La quantité d'une dose unique de sulfaméthoxazole et de triméthoprimine qui est associée à des symptômes de surdosage ou qui est susceptible de menacer le pronostic vital n'a pas été signalée. Les signes et les symptômes de surdosage associés aux sulfamides comprennent : anorexie, coliques, nausées, vomissements, étourdissements, céphalées, somnolence et perte de conscience. Une pyrexie, une hématurie et une cristallurie sont parfois observées. Des dyscrasies sanguines et un ictère sont des manifestations ultérieures possibles d'un surdosage. Les signes de surdosage aigu par le triméthoprimine comprennent : nausées, vomissements, étourdissements, céphalées, dépression, confusion et aplasie médullaire.

Les principes de traitement généraux comprennent l'administration forcée de liquides 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 accroît l'élimination du triméthoprimine par les reins. Une induction de la diurèse et une alcalinisation de l'urine auront pour effet de favoriser l'élimination du sulfaméthoxazole. L'alcalinisation réduira la vitesse d'élimination du triméthoprimine. On recommande une surveillance par des hémogrammes et des examens biochimiques sanguins appropriés, dont le dosage des électrolytes. Si une dyscrasie sanguine importante ou un ictère se manifeste, un traitement précis doit être instauré pour ces complications. La dialyse péritonéale n'est pas efficace et l'hémodialyse n'est que modérément efficace pour éliminer le triméthoprimine et le sulfaméthoxazole.

Il n'existe aucun antidote connu à l'empoisonnement par les sulfamides; toutefois, le folinate de calcium (leucovorine) à une dose de 3 à 6 mg par voie intramusculaire pendant 5 à 7 jours est un antidote efficace pour contrer les effets indésirables du triméthoprimine sur le système hématopoïétique.

Toxicité chronique

L'administration de SULFATRIM à des doses élevées ou pendant de longues périodes peut entraîner une confusion ainsi qu'une aplasie médullaire se manifestant sous forme d'une thrombocytopénie, d'une leucopénie ou d'une anémie mégalo-blastique. En présence de signes d'aplasie médullaire, il faut administrer au patient de la leucovorine (certains investigateurs recommandent une dose quotidienne de 5 à 15 mg).

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

SULFATRIM en comprimés : Chaque comprimé rond et blanc porte une rainure et l'inscription « APO » au-dessus de « 400-80 » sur son côté biconvexe, mais pas d'inscription sur son côté plat à bord biseauté. Chacun contient 400 mg de sulfaméthoxazole USP et 80 mg de triméthoprim USP. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

SULFATRIM DS en comprimés : Chaque comprimé blanc, biconvexe et en forme de capsule porte une rainure partielle et l'inscription « APO DS » gravée sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre côté. Chacun contient 800 mg de sulfaméthoxazole USP et 160 mg de triméthoprim USP. Offerts en bouteilles de 500 comprimés.

Comprimés SULFATRIM PEDIATRIC : Chaque comprimé blanc, rond, plat, sécable et à bord biseauté porte l'inscription « APO » au-dessus de « PED » d'un côté, mais pas d'inscription de l'autre côté. Chacun contient 100 mg de sulfaméthoxazole USP et 20 mg de triméthoprim USP. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Composition

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SULFATRIM ne doit être administré que dans les cas où le médecin juge que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques, après avoir envisagé l'utilisation d'un agent antibactérien efficace en monothérapie.

Réaction indésirable menaçant le pronostic vital

Bien que rares, des décès associés à l'administration de sulfamides et de sulfaméthoxazole et de triméthoprim sont survenus à la suite de réactions graves, notamment 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 une hypersensibilité des voies respiratoires.

- Des réactions cutanées potentiellement mortelles, soit le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) ont été signalées avec l'utilisation de l'association triméthoprimesulfaméthoxazole.
- On doit prévenir les patients des signes et symptômes des réactions cutanées et les surveiller de près. Le risque de manifestation de SSJ ou de NET est au plus fort pendant les premières semaines de traitement et le risque du syndrome DRESS est au plus fort au cours des premières deux à huit semaines suivant l'administration du médicament.
- Si des signes ou symptômes de SSJ, de NET (p. ex. éruption cutanée progressive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions muqueuses) ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS). (p. ex. fièvre, éosinophilie) sont présents, on doit cesser le traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.
- Pour les meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ, de la NET ou du syndrome DRESS, on doit diagnostiquer le problème tôt et cesser immédiatement l'administration de tout médicament suspect. Le retrait précoce est associé à un meilleur pronostic.
- Si le patient a développé un SSJ, une NET ou un syndrome DRESS à l'emploi de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, on ne doit jamais, à aucun moment, administrer à nouveau du triméthoprime-sulfaméthoxazole à ce patient.

Acide folique

Il est recommandé d'effectuer chaque mois un hémogramme lorsqu'un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole est administré pendant de longues périodes, ou à des patients présentant une carence en folates, ou à des personnes âgées, puisque des changements asymptomatiques dans les paramètres hématologiques de laboratoire sont possibles en raison d'un manque de folates disponibles. La supplémentation en acide folinique peut être envisagée pendant le traitement, mais elle devrait être instaurée avec prudence en raison du risque d'interférence avec l'efficacité antimicrobienne (voir [Interactions](#)). Les changements évocateurs d'un déficit en acide folique ont, dans certaines situations, été neutralisés par un traitement par l'acide folinique.

Traitement de la pharyngite streptococcique à streptocoques β -hémolytiques du groupe A

SULFATRIM ne doit pas être administré pour le traitement de la pharyngite streptococcique. Des études cliniques ont révélé que chez les patients atteints d'une pharyngo-amygdalite à streptocoques β -hémolytiques du groupe A traités par sulfaméthoxazole et triméthoprime, 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.

SULFATRIM doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou hépatique, aux patients susceptibles de présenter une carence en folates (p. ex. les patients âgés, les alcooliques chroniques, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les sujets prenant des anticonvulsivants, ou les personnes présentant un syndrome de malabsorption ou une malnutrition) et aux patients ayant des allergies graves ou atteints d'asthme bronchique.

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Une hémolyse peut se produire chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Cette réaction est souvent dépendante de la dose.

Patients atteints de porphyrie aiguë ou à risque de présenter cette affection

SULFATRIM ne doit pas être administré aux patients chez qui un risque élevé de porphyrie aiguë est connu ou soupçonné. Le triméthoprim et les sulfamides (mais pas spécifiquement le sulfaméthoxazole) ont été associés à des exacerbations cliniques de la porphyrie aiguë.

Patients présentant une infection du tube digestif

Les cliniciens doivent savoir que le traitement de première intention chez tous les patients présentant une affection diarrhéique est le maintien d'une hydratation adéquate.

Patients atteints d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie

La prudence s'impose lorsque le triméthoprim est administré à des patients présentant un risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie. Il faut assurer une étroite surveillance des concentrations sériques de potassium et de sodium ainsi que de la fonction rénale et ajuster la posologie selon la fonction rénale (voir [Mises en garde et précautions](#), [Insuffisance rénale](#) et [Posologie et administration](#)).

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une dose élevée de triméthoprim (20 mg/kg/jour), une insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 1,2$ mg/dL), un hypoaldostérisme, un âge avancé, l'apport en potassium alimentaire et les autres médicaments qui réduisent l'excrétion de potassium. Le mode d'action le plus probable est l'inhibition par le triméthoprim des canaux sodiques dans le néphron distal, qui est comparable à celui de l'amiloride, un diurétique d'épargne potassique.

L'hyperkaliémie est généralement réversible à l'arrêt du traitement par le triméthoprim. Chez les patients qui présentent une hyperkaliémie attribuable à SULFATRIM, on peut arrêter SULFATRIM et instaurer un traitement standard visant à abaisser la concentration de potassium.

Patients atteints de troubles hématologiques graves

L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole ne doit pas être administrée aux patients qui présentent des troubles hématologiques graves, sauf sous stricte surveillance (voir [Réactions indésirables](#)).

L'inhibition fonctionnelle de l'excrétion de créatinine par les tubules rénaux peut entraîner une baisse erratique du taux estimé de clairance de la créatinine.

SULFATRIM peut influencer sur les résultats des tests de la fonction thyroïdienne.

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

Surcharge liquidienne

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

Débit urinaire

Le patient doit avoir un débit urinaire adéquat en tout temps. Les signes de cristallurie <1>in vivo</1> sont rares, bien que des cristaux de sulfamide aient été observés dans des échantillons d'urine refroidie de patients traités. Les patients atteints d'hypoalbuminémie pourraient présenter un risque plus élevé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Acidose métabolique

Le traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole a été associé à une acidose métabolique lorsque d'autres causes sous-jacentes possibles ont été exclues. Une surveillance étroite est toujours recommandée lorsque l'on soupçonne une acidose métabolique.

Gastro-intestinal

Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)

Des maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalées avec l'emploi de bon nombre d'agents antibactériens, y compris le sulfaméthoxazole et le triméthoprim. Les manifestations peuvent aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon après avoir reçu un agent antibactérien. On a observé que cette affection se manifestait dans les deux mois suivant l'administration des agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *C. difficile*. *Clostridium difficile* sécrète les toxines A et B, qui contribuent à la maladie. L'affection peut être responsable d'une importante morbidité. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une infection à <1>*Clostridium difficile*</1>. Si la MACD est bénigne, elle répond en général à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien dont l'efficacité clinique contre *C. difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir [Réactions indésirables](#)).

Système immunitaire

*Utilisation pour le traitement et la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) :*

On a signalé une incidence beaucoup plus élevée d'effets secondaires, particulièrement les éruptions cutanées, les réactions d'hypersensibilité graves, la fièvre, la leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie et des taux d'aminotransférase (transaminase) élevés, chez les patients sidatiques qui reçoivent sulfaméthoxazole et triméthoprimé pour traiter une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) par rapport à l'incidence normalement associée à l'utilisation de sulfaméthoxazole et de triméthoprimé chez les patients qui ne sont pas atteints du sida. En présence de signes d'aplasie médullaire, le patient doit recevoir une supplémentation en folinate de calcium (de 5 à 10 mg/jour). L'incidence de l'hyperkaliémie et de l'hyponatrémie semble être plus élevée chez les patients sidatiques qui reçoivent du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé. Les effets indésirables sont généralement moins marqués chez les patients qui reçoivent du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé comme traitement prophylactique. Des antécédents d'intolérance légère au sulfaméthoxazole et au triméthoprimé chez les patients sidatiques ne semblent pas constituer un facteur prédictif d'intolérance lors des traitements prophylactiques subséquents. Toutefois, en présence d'une éruption cutanée ou de tout signe de réaction indésirable, une réévaluation du traitement par SULFATRIM s'impose (voir [Mises en garde et précautions](#)). Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients séropositifs pour le VIH qui recevaient l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole pour la prévention ou le traitement de la PPJ. Dans certains cas, la rhabdomyolyse a entraîné une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse d'urgence.

Des réactions d'hypersensibilité graves ont également été signalées chez des patients infectés par le VIH après une nouvelle exposition au sulfaméthoxazole et au triméthoprimé, parfois après un intervalle posologique de quelques jours. L'administration concomitante de diphenhydramine par voie intraveineuse peut permettre de poursuivre la perfusion.

L'administration concomitante de leucovorine et de sulfaméthoxazole et de triméthoprimé dans le traitement aigu de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez des patients infectés par le VIH a été associée à des taux d'échec thérapeutique et de morbidité plus élevés dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo.

Patients phénylcétonuriques

L'altération du métabolisme de la phénylalanine associée au triméthoprimé n'a aucune portée chez les patients phénylcétonuriques lorsque des restrictions alimentaires appropriées sont appliquées.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) ont été rapportés très rarement chez des patients traités par sulfaméthoxazole-triméthoprimé (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)). La LH est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique caractérisé par des signes cliniques et des symptômes d'inflammation systémique extrême (par exemple fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, ferritine sérique élevée, cytopénies et hémophagocytose) et est associé à des taux de mortalité élevés s'il n'est pas détecté tôt et traité.

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

Système rénal

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande une dose réduite ou une administration moins fréquente pour éviter l'accumulation de triméthoprimé dans le sang (voir [Posologie et administration](#)). La diffusion non ionique étant le principal facteur de clairance rénale du triméthoprimé, l'élimination du triméthoprimé diminue à mesure que l'insuffisance rénale progresse. Des dosages sériques doivent être effectués chez ces patients. SULFATRIM ne doit pas être administré lorsque le taux sérique de créatinine est supérieur à 2 mg par 100 mL pour éviter une altération permanente de la fonction rénale.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par SULFATRIM en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole traversent le placenta et leur innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Le triméthoprimé est un antagoniste des folates; dans le cadre d'études chez l'animal, le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole ont tous deux entraîné des anomalies fœtales. À des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées chez l'humain, le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole ont causé des fentes palatines et d'autres anomalies fœtales chez le rat, un effet typique des antagonistes des folates. Les effets du triméthoprimé pouvaient être évités par un apport alimentaire en folates. Chez les lapines, des pertes fœtales ont été observées à des doses de triméthoprimé supérieures aux doses thérapeutiques chez les humains. Des études cas-témoins ont montré une possible association entre l'exposition aux antagonistes des folates et les anomalies congénitales chez les humains. Par conséquent, il ne faut pas administrer SULFATRIM au cours de la grossesse, particulièrement durant le premier trimestre, à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent sur le risque pour le fœtus; une supplémentation en folates devrait être envisagée lorsque SULFATRIM est administré pendant la grossesse.

Le sulfaméthoxazole entre en concurrence avec la bilirubine pour se lier à l'albumine plasmatique. Puisque des concentrations d'origine maternelle élevées du médicament persistent pendant plusieurs jours chez les nouveau-nés, il existe un risque de déclenchement ou d'exacerbation d'une hyperbilirubinémie néonatale, qui s'accompagne d'un risque théorique d'ictère nucléaire, si SULFATRIM est administré à la mère peu de temps avant l'accouchement. Ce risque théorique est particulièrement pertinent chez les nourrissons qui présentent un risque élevé d'hyperbilirubinémie, comme ceux nés avant terme ou ceux ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole passent dans le lait maternel. L'administration de SULFATRIM devrait être évitée au dernier stade de la grossesse et chez les femmes qui allaitent en présence d'une hyperbilirubinémie ou d'un risque élevé de cette affection chez la mère ou le nourrisson. En outre, l'administration de SULFATRIM doit être évitée chez les

nourrissons avant l'âge de huit semaines en raison de la prédisposition des jeunes nourrissons à l'hyperbilirubinémie.

7.1.3 Enfants

SULFATRIM n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux mois (voir [Contre-indications](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Le risque de réactions indésirables graves pourrait être plus élevé chez les patients âgés, particulièrement en présence de facteurs aggravants (p. ex. altération de la fonction rénale ou hépatique, ou administration concomitante d'autres médicaments). Des réactions cutanées graves, une aplasie médullaire généralisée (voir [Mises en garde et précautions](#), et [Réactions indésirables](#)) ou une diminution de la numération plaquettaire (avec ou sans purpura) sont les réactions indésirables graves les plus fréquemment signalées chez les patients âgés. Chez ceux recevant certains diurétiques en concomitance, principalement des thiazides, on a signalé une hausse de l'incidence de thrombocytopénie (avec ou sans purpura). Des ajustements posologiques appropriés doivent être apportés chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir [Posologie et administration](#)).

Une surveillance étroite est recommandée lorsque SULFATRIM est administré à des patients âgés ou recevant des doses élevées de SULFATRIM puisque ces patients pourraient présenter un risque accru d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie.

On doit faire preuve d'une prudence particulière lors du traitement des patients âgés ou lorsqu'on soupçonne une carence en folates; le cas échéant, il faut envisager une supplémentation en folates.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont l'hyperkaliémie, l'anorexie, les candidoses, les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et les réactions allergiques cutanées (éruptions et urticaire). BIEN QUE RARES, DES DÉCÈS ASSOCIÉS À L'ADMINISTRATION DE SULFAMIDES ET DE SULFAMÉTHOXAZOLE ET DE TRIMÉTHOPRIME SONT SURVENUS À LA SUITE DE RÉACTIONS GRAVES, NOTAMMENT LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON, LE SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE (SYNDROME DRESS), LA NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (SYNDROME 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 et précautions](#)).

Généralités

Faiblesse, fatigue, insomnie, troubles de la vision, alopecie, epistaxis, œdème. La prolifération de <1>candidas</1> est fréquente.

Allergiques

Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, (maladie de Lyell), et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) (fréquence inconnue)

menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir la Section [Mises en garde et précautions](#)). Réaction anaphylactique, myocardite allergique, érythème polymorphe, toxicodermie, dermite exfoliative, œdème de Quincke, pyrexie, frissons, vascularite d'hypersensibilité s'apparentant à un purpura de Schönlein-Henoch, maladie sérique, syndrome s'apparentant à une maladie sérique, réactions allergiques généralisées, éruptions cutanées généralisées, éruption médicamenteuse fixe, photosensibilité, injection conjonctivale et sclérale, prurit, urticaire et éruption cutanée. En outre, une polyartérite noueuse, un lupus érythémateux disséminé et des réactions anaphylactoïdes (transpiration et collapsus) ont été signalés.

Des réactions d'hypersensibilité graves associées à la PPJ, y compris éruption cutanée, pyrexie, neutropénie, thrombocytopénie, élévation des enzymes hépatiques, rhabdomyolyse, hyperkaliémie et hyponatrémie ont été signalées aux doses élevées utilisées pour la prise en charge de la PPJ, et ont nécessité l'arrêt du traitement.

Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients séropositifs pour le VIH qui recevaient triméthoprim-sulfaméthoxazole pour la prévention ou le traitement de la PPJ.

Cardiovasculaires

Allongement de l'intervalle QT

Endocriniens et métaboliques

Du point de vue chimique, les sulfamides sont semblables à certains goitrogènes, à certains diurétiques (acétazolamide et thiazides) et à certains hypoglycémisants oraux. Il peut y avoir une sensibilité croisée entre ces agents. Les cas de diurèse et d'hypoglycémie sont rares chez les patients qui reçoivent des sulfamides.

Perte d'appétit, acidose métabolique, acidose tubulaire rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie (voir aussi [Mises en garde et précautions](#)).

Gastro-intestinaux

Entérocolite pseudomembraneuse, pancréatite, stomatite, glossite, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, pyrosis, intolérance gastrique, gastrite ou gastro-entérite, vomissements dyspeptiques, douleur abdominale, constipation, flatulences, diarrhée, coloration anormale des dents ou de la langue.

Génito-urinaires

Altération de la fonction rénale (parfois signalée comme une insuffisance rénale), néphrite interstitielle, altération des reins (indiquée par des élévations anormales du taux d'azote uréique sanguin, d'azote non protéique sanguin, de créatinine sérique et de protéines urinaires), néphropathie toxique avec oligurie et anurie, cristallurie, hématurie, miction impérieuse et dysurie.

Hématologiques

Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie (dont anémies mégaloblastique, aplasique et hémolytique), méthémoglobinémie, purpura, agranulocytose, hypoprothrombinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et aplasie médullaire.

Hépatiques, biliaires, pancréatiques

Hépatite (comprenant ictère cholestatique et nécrose hépatique), ictère et élévation des taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine.

Des altérations hépatiques, dont certaines mortelles, ont été observées chez des patients à risque. L'ictère cholestatique et la nécrose hépatique peuvent être mortels.

Musculosquelettiques

Arthralgie, rhabdomyolyse et myalgie.

Neurologiques

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

La méningite à liquide clair s'est résorbée rapidement après l'arrêt du médicament, mais certains cas de récurrence ont été observés lors d'une nouvelle exposition au traitement par sulfaméthoxazole et triméthoprimé ou par triméthoprimé seul.

Ophthalmologiques

Uvéite.

Psychiatriques

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

Respiratoires

Infiltrats pulmonaires, toux, dyspnée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Réactions cutanées graves.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Hématologic : Haemophagocytic lymphohistiocytosis

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Diurétiques (thiazides) : chez les patients âgés qui reçoivent certains diurétiques en concomitance, principalement des thiazides, une hausse de l'incidence de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, a été signalée.

Pyriméthamine : selon quelques cas observés, une anémie mégaloblastique peut survenir chez les patients qui reçoivent de la pyriméthamine à des doses supérieures à 25 mg par semaine en concomitance avec le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé.

Zidovudine : dans certaines situations, un traitement concomitant par la zidovudine et SULFATRIM peut accroître le risque de réactions indésirables hématologiques. Si un traitement concomitant est nécessaire, il faut envisager une surveillance des paramètres hématologiques.

Lamivudine : l'administration de sulfaméthoxazole et triméthoprimé à 800 mg/160 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison de la présence de triméthoprimé. La lamivudine n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du triméthoprimé ou du sulfaméthoxazole.

Warfarine : on a signalé que l'association sulfaméthoxazole et triméthoprimé peut prolonger le temps de prothrombine chez les patients qui reçoivent de la warfarine, un anticoagulant. Il faut tenir compte de cette interaction si SULFATRIM est administré à des patients qui reçoivent un anticoagulant, et réévaluer le temps de coagulation.

Phénytoïne : SULFATRIM peut inhiber le métabolisme hépatique de la phénytoïne. Administrée à une dose clinique courante, l'association sulfaméthoxazole et triméthoprimé a entraîné une augmentation de la demi-vie de la phénytoïne de 39 % et une réduction de la clairance métabolique de la phénytoïne de 27 %. Il faut être à l'affût d'un effet excessif de la phénytoïne lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance. Une surveillance étroite de l'état du patient et de la concentration sérique de phénytoïne s'impose.

Méthotrexate : Les sulfamides peuvent également déloger le méthotrexate des sites de liaison des protéines plasmatiques, ce qui augmente les concentrations de méthotrexate libre. On peut alors envisager une supplémentation en folates. Si SULFATRIM est considéré comme un traitement approprié chez un patient qui reçoit un autre antifolique, une supplémentation en folates devrait être envisagée.

Digoxine : il a été démontré que l'administration concomitante de triméthoprimé et de digoxine entraîne une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez un certain nombre de personnes âgées.

Hyperkaliémie : la prudence est de mise chez les patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie, par exemple, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone. L'utilisation concomitante de triméthoprimé-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement pertinente.

Cyclosporine : une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez les patients traités par sulfaméthoxazole et triméthoprimé et cyclosporine en concomitance après une greffe de rein.

Lorsque le triméthoprimé est administré en concomitance avec des médicaments qui forment des cations au pH physiologique et qui sont également éliminés en partie par sécrétion rénale active (p. ex. procaïnamide, amantadine), il existe un risque d'inhibition compétitive pouvant entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'un ou l'autre des médicaments.

L'interaction avec des sulfonylurées (hypoglycémifiants) est rare, mais des cas de potentialisation ont été signalés.

Rifampicine : l'administration concomitante de rifampicine, de sulfaméthoxazole et de triméthoprimé entraîne un raccourcissement de la demi-vie plasmatique du triméthoprimé après une période d'environ une semaine. On croit que ce raccourcissement n'a aucune portée clinique.

Le triméthoprimé, qui est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C8 du cytochrome P450, pourrait interagir avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoforme 2C8. Le sulfaméthoxazole, qui est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450, pourrait interagir avec d'autres médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoforme 2C9.

Repaglinide : le triméthoprimé peut augmenter l'exposition au repaglinide et entraîner une hypoglycémie.

Acide folinique : on a montré que la supplémentation en acide folinique interfère avec l'efficacité antimicrobienne de triméthoprimé-sulfaméthoxazole. Cela a été observé dans le traitement et la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

Azathioprine : il existe des rapports cliniques contradictoires sur les interactions entre l'azathioprine et le triméthoprimé-sulfaméthoxazole, entraînant des anomalies hématologiques graves.

9.2 Interactions médicament-aliment

La prudence s'impose chez les patients qui suivent un régime alimentaire enrichi en potassium.

9.3 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

SULFATRIM, et plus précisément le triméthoprimé, peut interférer avec le dosage sérique du méthotrexate par la méthode compétitive de liaison protéique lorsque la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Cependant, il n'y a pas d'interférence si le méthotrexate est dosé par une méthode radio-immunologique.

Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole peuvent également interférer avec le dosage de la créatinine quand le réactif de Jaffé (acide picrique placé en milieu alcalin) est utilisé. Il en résulte une surestimation de l'ordre d'environ 10 % des valeurs normales.

9.4 Interactions médicament-mode de vie

Il faut aviser les patients de maintenir un apport hydrique convenable pour prévenir la cristallurie et la formation de calculs.

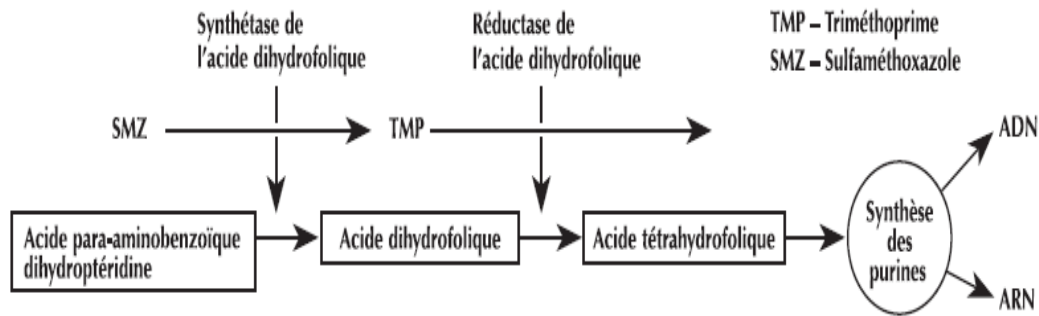
Les patients doivent informer leur médecin de leur régime alimentaire et de tous les suppléments pris.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprimé) est un agent antibactérien à large spectre d'action. Il contient deux composants antibactériens actifs, le sulfaméthoxazole et le triméthoprimé, qui exercent un effet synergique sur un grand nombre d'espèces bactériennes.

Figure 1



Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim agissent de façon séquentielle en deux étapes successives au cours de 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 des folates, qui jouent un rôle dans la biosynthèse de la thymine, de la purine, de la sérine et de la méthionine. Le sulfaméthoxazole exerce ses effets antibactériens en faisant concurrence à l'acide para-aminobenzoïque.

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. Les animaux, à l'opposé, obtiennent l'acide folique dont ils ont besoin de sources exogènes et ne dépendent pas de la synthèse intracellulaire.

Dans des circonstances normales, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim seuls ne produisent pas une inhibition complète de cette biosynthèse d'acides nucléiques. Ils entraînent plutôt une réduction suffisante de la synthèse des coenzymes des folates pour produire une bactériostase. Lorsque les deux agents interagissent, la superposition de leurs effets produit une inhibition complète de la synthèse, ce qui entraîne la destruction de l'organisme. Ainsi, ce double mode d'action a pour effet de réduire les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de chaque agent (synergie) et de convertir l'action bactériostatique en action bactéricide.

Par conséquent, l'action de SULFATRIM dépend de la capacité du sulfaméthoxazole et du triméthoprim d'exercer un effet sur le métabolisme des folates de la bactérie; toutefois, pour exercer des effets thérapeutiques, il ne doit pas affecter le métabolisme des folates chez l'hôte. Puisque le sulfaméthoxazole n'affecte que la nouvelle synthèse de l'acide dihydrofolique par les bactéries, il n'exerce pas d'effets sur le métabolisme des folates chez les animaux. Chez les animaux comme chez les bactéries, les folates doivent être recyclés sous leur forme active par la dihydrofolate réductase, ce qui signifie que le triméthoprim pourrait affecter le métabolisme des folates chez les mammifères. Toutefois, le triméthoprim a été sélectionné précisément parmi d'autres inhibiteurs similaires des folates en raison de sa faible toxicité chez les animaux et de sa toxicité élevée chez les bactéries. Depuis, on a déterminé que cette différence était attribuable à l'affinité du triméthoprim pour la dihydrofolate réductase des bactéries, qui est environ 40 000 fois plus élevée que celle observée chez les mammifères.

10.2 Pharmacocinétique

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 varie entre 9 et 11 heures et celle du triméthoprine, entre 10 et 14 heures.

Liaison sérique : Dans le sérum, l'ampleur de la liaison du triméthoprine avec les protéines varie selon la concentration, mais il se lie normalement aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 44 %. Le sulfaméthoxazole se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 %. L'ajout de sulfaméthoxazole a réduit la liaison du triméthoprine d'environ 3 à 4 %, mais aucune altération de la liaison protéique du sulfaméthoxazole n'a été observée à des concentrations thérapeutiques des deux médicaments.

Absorption : Le triméthoprine et le sulfaméthoxazole sont absorbés rapidement après l'administration par voie orale. Des concentrations détectables des deux médicaments sont présentes dans le sang après environ cinq minutes et des concentrations importantes sont atteintes après une heure. Les concentrations sanguines maximales pour les deux médicaments sont généralement atteintes après deux à quatre heures et se maintiennent pendant environ sept heures. Des concentrations détectables sont toujours présentes après 24 heures. En concomitance, les concentrations sanguines individuelles sont comparables à celles obtenues lorsque les médicaments sont administrés séparément, ce qui indique l'absence d'effet mutuel sur l'absorption.

Distribution : Le rapport d'une partie de triméthoprine pour cinq parties de sulfaméthoxazole produit des concentrations sanguines du médicament dans un rapport d'environ 1:20, qui est considéré comme optimal contre une vaste gamme de bactéries. Contrairement au sulfaméthoxazole, le triméthoprine est concentré dans les tissus; des biopsies effectuées chez un nombre restreint de patients recevant du triméthoprine comme mesure préventive ont révélé que la concentration de triméthoprine dans les tissus est supérieure à celle détectée dans les échantillons de plasma prélevés au même moment, particulièrement dans les poumons, où elle est dix fois plus élevée. Des résultats comparables ont été observés chez l'animal. On a également observé que les concentrations de triméthoprine étaient plus élevées dans les expectorations que dans le plasma après l'administration orale de l'association triméthoprine-sulfaméthoxazole. Les concentrations des deux médicaments se sont également maintenues dans les liquides lymphatiques et tissulaires.

Dans le sérum, l'ampleur de la liaison du triméthoprine avec les protéines varie selon la concentration, mais il se lie normalement aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 44 %. Le sulfaméthoxazole se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 %. L'ajout de sulfaméthoxazole a réduit la liaison du triméthoprine d'environ 3 à 4 %, mais aucune altération de la liaison protéique du sulfaméthoxazole (environ 66 %) n'a été observée à des concentrations thérapeutiques des deux médicaments.

Métabolisme et élimination : Des études portant sur les composants individuels administrés séparément révèlent qu'en présence d'un fort apport hydrique, environ 50 % du triméthoprine ingéré par voie orale sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine en moins de 24 heures, alors que cette proportion est d'environ 40 % en présence d'un faible apport hydrique. Le sulfaméthoxazole est plus largement métabolisé que le TMP, par l'acétylation, l'oxydation ou la glucuronidation. Sur une période de 72 heures, environ 85 % de la dose peut se retrouver sous forme inchangée dans l'urine en plus du principal métabolite (N<1>4</1> acétylé). Environ 10 % du médicament éliminé l'est sous forme de métabolites, dont l'activité antibactérienne est faible ou nulle. Une partie du triméthoprine est excrétée par la bile, où les concentrations sont

deux fois supérieures aux concentrations plasmatiques, mais comme il est presque complètement réabsorbé dans l'intestin, seule une faible fraction est éliminée dans les fèces. Des études sur l'administration de triméthoprimé radiomarké révèle que le médicament est presque complètement absorbé après l'administration orale chez l'humain; moins de 4 % de la radioactivité a été détectée dans les fèces sur une période de six jours. La radioactivité a été éliminée du plasma et de l'urine à des vitesses presque identiques, la quasi-totalité de la dose orale étant éliminée dans l'urine dans les 48 heures. On a déterminé que la demi-vie biologique du triméthoprimé était de 10 heures (elle variait de 6,2 à 12 heures chez quatre patients), ce qui correspond à la demi-vie de 9 à 11 heures établie pour le sulfaméthoxazole.

De 25 % à 50 % du sulfaméthoxazole ingéré par voie orale sont éliminés dans l'urine dans les 24 heures. Environ la moitié du médicament éliminé l'est sous forme d'un dérivé acétylé du N<1>4</1>, un cinquième sous forme de N<1>4</1> conjugué, un sixième sous forme inchangée et environ un dixième sous forme d'un autre composé libre du N<1>4</1>.

Bien que la quantité éliminée pour chaque médicament soit la même qu'ils soient administrés séparément ou en concomitance, le mode d'élimination par les reins est très différent. Sharpstone a démontré qu'il y avait une réabsorption tubulaire nette du sulfaméthoxazole filtré, du moins chez les patients ayant une fonction rénale normale, alors qu'il a observé un mécanisme de sécrétion tubulaire lors de l'élimination du triméthoprimé chez les patients ayant une fonction rénale normale ou altérée.

L'augmentation du débit urinaire a produit une augmentation de la clairance rénale du sulfaméthoxazole, qui était indépendante du pH de l'urine lorsque celui-ci était inférieur à 7, mais qui a augmenté lorsque l'alcalinisation de l'urine a produit un pH supérieur à 7. La clairance du triméthoprimé n'a pas été affectée par le débit urinaire, mais la baisse du pH urinaire a entraîné une augmentation marquée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale, seule une faible baisse de l'élimination du sulfaméthoxazole a été observée, alors qu'une diminution marquée de l'élimination du triméthoprimé a été observée en présence d'une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, car il peut y avoir une diminution de l'absorption et de la biotransformation du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole.

Patients plus âgés

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

Population pédiatrique

Voir la section [Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les comprimés de SULFATRIM doivent être entreposés à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Les ingrédients actifs contenus dans SULFATRIM sont le triméthoprim et le sulfaméthoxazole dans un rapport de 1:5.

Nom propre : Sulfaméthoxazole

Nom chimique : N<1>(1)</1>-(5-méthyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₁N₃O₃S

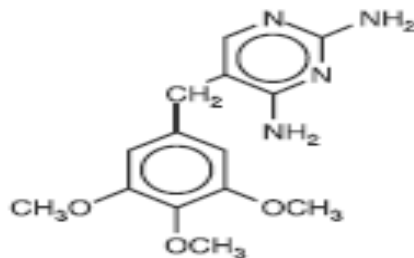
Poids moléculaire : 253,31 g/mol

Description : Le sulfaméthoxazole est une substance cristalline blanche ou blanc cassé pratiquement inodore. Son point de fusion est de 167 °C.

Nom propre : Triméthoprim

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₁₈N₄O₃

Poids moléculaire : 290,32 g/mol

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 et sa solubilité dans l'eau est de 0,4 mg/mL.

13 ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose unique portant sur SULFATRIM DS à 800 mg de sulfaméthoxazole/160 mg de triméthoprim en comprimés (AA Pharma Inc.) et Bactrim® DS à 800 mg de sulfaméthoxazole/160 mg de triméthoprim en comprimés (Hoffmann-La Roche Limitée) a été menée auprès de volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 18 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Sulfaméthoxazole (1 x 800 mg de sulfaméthoxazole/160 mg de triméthoprim) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	530,42 534,22 (12,27)	555,27 559,86 (13,39)	95,5	92,3 à 98,9
ASC _I (mcg·h/mL)	580,94 585,94 (13,46)	609,99 615,59 (14,12)	95,2	92,0 à 98,6
C _{max} (mcg/mL)	42,15 42,35 (9,92)	46,86 47,36 (14,64)	89,9	84,0 à 96,3
T _{max} ³ (h)	2,00 (1,00 – 6,00)	1,50 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	8,78 (9,43)	9,11 (7,13)		

¹ SULFATRIM DS (sulfaméthoxazole et triméthoprim) en comprimés, 800 mg/160 mg (AA Pharma Inc.)

² Bactrim® DS à 200 mg en comprimés (sulfaméthoxazole et triméthoprim), 800 mg/160 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Triméthoprim (1 x 800 mg de sulfaméthoxazole/160 mg de triméthoprim) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (mcg·h/mL)	20,57 20,90 (16,82)	20,66 21,01 (18,47)	99,6	92,3 à 107,4
AUC _I (mcg·h/mL)	23,36 23,81 (18,89)	23,59 24,09 (21,00)	99,0	91,1 à 107,6
C _{max} (mcg/mL)	1,48 1,49 (11,56)	1,44 1,46 (16,6)	102,8	94,4 à 111,9
T _{max} ³ (h)	1,50 (0,50 – 6,00)	1,50 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	10,1 (16,62)	10,34 (15,76)		

¹ SULFATRIM DS (sulfaméthoxazole et triméthoprim) en comprimés, 800 mg/160 mg (AA Pharma Inc.)

² Bactrim® DS (sulfaméthoxazole et triméthoprim), en comprimés, 800 mg/160 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

14 MICROBIOLOGIE

SULFATRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprim) exerce une action bactéricide *in vitro* contre les organismes Gram négatif et Gram positif énumérés au [tableau 3](#).

Activité *in vitro* : En général, le triméthoprim est plus actif que le sulfaméthoxazole contre la plupart des espèces bactériennes (voir le [tableau 1](#)). Les exceptions dignes de mention comprennent *Neisseria gonorrhoeae* et *Pseudomonas aeruginosa* (qui ne répondent généralement pas à ces médicaments).

Tableau 1

COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ <1>IN VITRO</1> DU TRIMÉTHOPRIME ET DU SULFAMÉTHOXAZOLE

	CMI (mcg/mL)	
	Triméthoprim	Sulfaméthoxazole
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,4	100 (± 25)
<i>Diplococcus pneumoniae</i> , type II	1	32 (± 16)

	CMI (mcg/mL)	
	Triméthoprine	Sulfaméthoxazole
<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	> 1000
<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

	CMI (mcg/mL)	
	Triméthoprim	Sulfaméthoxazole
<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 à partir d'une gélose nutritive Wellcome contenant 5 % de sang lysé de cheval. Dans le cas de *Neisseria* et de *Haemophilus* spp., le milieu a été chauffé à 80 °C pendant 5 minutes. Dans le cas de *Mycobacterium tuberculosis*, du milieu de Peizer et Schacter a été utilisé.

Démonstration de la synergie

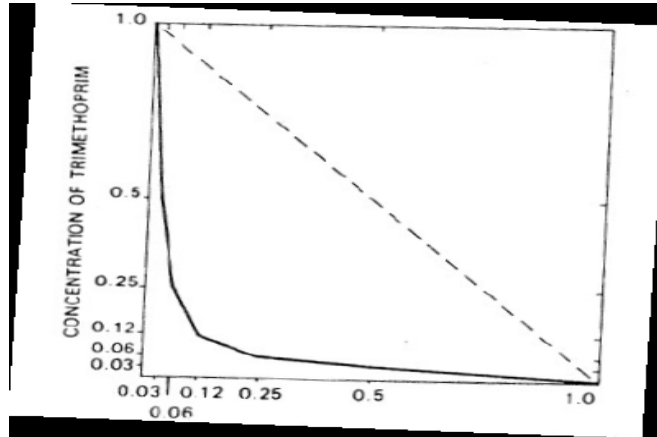
La synergie peut être démontrée *in vitro* en soumettant le triméthoprim et le sulfaméthoxazole à des essais, séparément et en association. La synergie est indiquée par un des éléments suivants ou l'ensemble de ces éléments :

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

La réduction de la CMI varie selon le rapport des médicaments présents. Il a été démontré que le rapport optimal, déterminé selon la réduction maximale de la CMI des deux médicaments, est celui dans lequel les médicaments sont présents dans des proportions correspondant à leurs CMI respectives lorsqu'ils agissent en monothérapie. Il importe toutefois de souligner que la potentialisation se produit dans une vaste gamme de rapports. Lorsqu'un des médicaments est présent en quantité excessive, la proportion de l'autre médicament peut être réduite considérablement en deçà de celle correspondant au rapport optimal et tout de même produire un effet synergique.

Figure 2

CONCENTRATION DU SULFAMÉTHOXAZOLE



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

En raison de la sensibilité très variable des organismes au triméthoprim et au sulfaméthoxazole, le rapport optimal est également variable et pourrait être différent pour chaque organisme. Puisqu'en général le triméthoprim exerce une activité environ 20 à 100 fois supérieure à celle du sulfaméthoxazole, lors de l'examen visant à déterminer la sensibilité accrue des souches à l'association, les investigateurs ont généralement privilégié un rapport fixe se rapprochant du rapport modal optimal. Le rapport 1:20 est le rapport le plus fréquemment utilisé. Des exemples de l'augmentation de l'activité sont montrés au [tableau 2](#).

Tableau 2 EFFET SUR LA CMI DE L'ASSOCIATION D'UNE PARTIE DE TRIMÉTHOPRIME À 20 PARTIES DE SULFAMÉTHOXAZOLE				
Organisme	CMI (mcg/mL)			
	Sulfaméthoxazole		Triméthoprim	
	Seul	Association	Seul	Association
<i>Streptococcus pyogenes</i>	> 100	1,0	1,0	0,050
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	30	2,0	2,0	0,100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,3	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

<u>Tableau 2</u> EFFET SUR LA CMI DE L'ASSOCIATION D'UNE PARTIE DE TRIMÉTHOPRIME À 20 PARTIES DE SULFAMÉTHOXAZOLE				
<i>Klebsiella aerogenes</i>	> 100	4,0	1,0	0,200
<i>Escherichia coli</i>	3	1,0	0,3	0,050
<i>Salmonella typhimurium</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Shigella sonnei</i>	10	1,0	0,3	0,050
<i>Proteus vulgaris</i>	30	3,0	3,0	0,150
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	27	1,0	14,4	0,540

Le **tableau 3** montre l'incidence consolidée de la sensibilité de 49 165 souches de 40 espèces à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, déterminée à partir de 28 études. Un disque de sensibilité standard contenant 1,25 mcg de triméthoprim et 23,75 mcg de sulfaméthoxazole a été utilisé dans chaque étude, mais le milieu utilisé variait.

Effet de la résistance au sulfaméthoxazole :

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 $\geq$ 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-triméthoprim (16:1). Le tableau 3 montre que l'ajout de triméthoprim 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 INCIDENCE DE SENSIBILITÉ À L'ASSOCIATION 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

Espèce	Nombre total de souches	Souches sensibles	
		Total	%
<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.morganii</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>Paracolonbactrum</i>	84	59	70,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	284	218	76,8

Espèce	Nombre total de souches	Souches sensibles	
		Total	%
<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 *Lactobacilli* présente un intérêt particulier puisque ces bactéries composent la majeure partie de la flore intestinale. Chez 12 volontaires adultes qui ont reçu du triméthoprim en association avec du sulfaméthoxazole pendant 10 jours, tous les membres de la famille *Enterobacteriaceae* ont été éliminés des fèces, mais les deux groupes de bactéries susmentionnés n'ont pas été affectés. L'absence d'effets sur ces deux groupes importants explique probablement pourquoi les malaises intestinaux sont rares au cours du traitement par sulfaméthoxazole et triméthoprim.

Triméthoprim et souches résistantes aux sulfamides

Le fondement théorique de l'effet synergique de SULFATRIM est la réduction, par le sulfaméthoxazole, de la quantité de dihydrofolate synthétisée par l'organisme en cause (ce qui entraîne généralement une bactériostase), ainsi que l'inhibition complète, produite par une petite quantité supplémentaire de triméthoprim, de la conversion du folate en sa forme active (ce qui entraîne généralement la mort des cellules bactériennes).

Lorsqu'il est examiné au moyen des méthodes classiques d'évaluation de la sensibilité, un organisme est considéré comme résistant aux sulfamides lorsque sa croissance macroscopique n'est pas affectée. Selon cette définition, le terme « résistance » ne signifie pas nécessairement que le sulfamide n'a pas réduit la biosynthèse des folates chez cet organisme. Sur le plan de l'activité enzymatique, il existe des preuves indirectes montrant que le contenu en dihydrofolate de ces souches résistantes aux sulfamides est, en fait, réduit 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 être potentialisé puisque la quantité de substrat contre laquelle le triméthoprim entre en compétition est moindre. Bien que la bactérie *Streptococcus faecalis* soit souvent considérée comme indifférente à la présence de sulfamides, on a montré que la sensibilité de cet organisme (et des souches de la bactérie

Escherichia coli résistantes aux sulfamides) peut être augmentée considérablement par l'ajout de triméthoprim. Des preuves encore plus convaincantes sont obtenues au moyen de la méthode de diffusion.

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

Renversement de l'effet du triméthoprim

Le triméthoprim agit en entravant la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Par conséquent, la présence d'une source exogène d'acide tétrahydrofolique devrait, en théorie, réduire, voire éliminer l'activité antibactérienne de SULFATRIM chez l'hôte.

In vitro, l'acide folinique dans une concentration à 1 mcg/mL n'affecte que la sensibilité de *Streptococcus faecalis*, un organisme reconnu pour utiliser des folates exogènes. *In vivo*, lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée à des souris infectées 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'effet antibactérien du sulfaméthoxazole.

L'interférence *in vitro* de la thymidine avec l'action du triméthoprim et des sulfamides soulève également la question à savoir si elle pourrait affecter l'activité *in vivo*. Des études expérimentales menées chez le hamster indiquent que la thymidine est rapidement dégradée *in vivo*. Dans le cadre d'expériences chez des souris à qui des doses élevées de thymidine ont été administrées par voie intrapéritonéale, ce nucléoside n'a pas eu d'effet sur la protection assurée par le triméthoprim et le sulfaméthoxazole contre *Proteus vulgaris*.

Acquisition d'une résistance

Au cours de passages successifs en présence de triméthoprim, la sensibilité est peu altérée par un inoculum léger; toutefois, une résistance apparaît rapidement en présence d'un inoculum lourd. Dans le cas des souches sensibles aux sulfamides, l'émergence de ces mutations est considérablement retardée par la présence de sulfaméthoxazole. Cet effet dépend toutefois du niveau de résistance aux sulfamides et est minimal dans le cas des souches hautement résistantes.

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

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGÜE

Dans le cadre d'études sur la toxicité aiguë menées chez le rat et portant sur les composants distincts ainsi que sur le triméthoprim et le sulfaméthoxazole combinés dans un rapport de 1:5,

les valeurs suivantes ont été observées pour la DL₅₀ :

	Sulfaméthoxazole	Triméthoprim	1:5
Rats (adultes), voie orale	2 000 mg/kg	1 500 mg/kg	6 500 mg/kg
Rats (nouveau-nés), voie orale	1360 mg/kg	195 mg/kg	1160 mg/kg

ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBAIGÜE

Des doses quotidiennes de 33, 100 et 300 mg/kg de triméthoprim et de 133, 400 et 1 200 mg/kg de sulfaméthoxazole ont été administrées à de jeunes singes Rhésus sexuellement immatures pendant un mois. Les composés ont également été administrés en association (en combinant les doses les plus faibles et les doses les plus élevées). Des effets sur le gain pondéral ont été observés. Une perte de poids a été observée dans les groupes recevant des doses élevées ou moyennes des médicaments en association. Les changements induits sur le plan de l'hématopoïèse étaient en phase avec le mode d'action du triméthoprim, qui entrave l'activité de la dihydrofolate réductase. De même, des doses élevées du sulfamide ont entraîné une hypoplasie hématopoïétique. Une augmentation des concentrations sanguines d'urée a été observée chez la moitié des animaux recevant une dose élevée.

Une étude similaire menée chez le rat a produit des résultats comparables. En outre, certains changements associés au sulfamide ont été observés dans la glande thyroïde et l'hypophyse, comme une augmentation du poids et des changements touchant l'épithélium. Des altérations des tissus adipeux du foie ont également été observées chez des singes et des rats à des doses moyennes et élevées.

Études sur la toxicité chronique

Six mois

Des études sur la toxicité d'une durée de six mois ont été menées chez des rats et des singes, qui ont reçu du triméthoprim et du sulfaméthoxazole en association (rapport de 1:2) à des doses orales quotidiennes totales 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 et seuls des signes de toxicité minimale ont été observés; la dose de 300 mg/kg a été bien tolérée chez les singes, mais une altération de la croissance a été observée chez les rats et deux des dix animaux du groupe recevant cette dose sont décédés. À la dose de 900 mg/kg, des effets marqués sur la croissance et la survie ont été observés chez les deux espèces.

Des examens histopathologiques réalisés sur plus de 20 tissus différents de chaque espèce ont révélé une réduction de l'hématopoïèse pour les deux espèces dans les groupes recevant les doses de 300 et de 900 mg/kg, ainsi que des altérations mineures dans le groupe recevant la dose de 99 mg/kg. Ces altérations de la moelle osseuse étaient liées à l'interférence du triméthoprim avec l'activité de la dihydrofolate réductase. Les autres altérations des tissus attribuées à l'action du médicament et observées chez le rat, mais pas chez le singe, étaient

une hyperplasie de la glande thyroïde et des effets cytologiques sur l'hypophyse, qui ont été associés au sulfamide.

Entre 12 et 14 mois

Des études sur la toxicité du triméthoprime et du sulfaméthoxazole administrés par voie orale, seuls ou en association dans un rapport de 1:5, ont été menées chez le singe et le rat. Chez le singe, des doses variantes entre 10/50 et 60/300 mg/kg ont été administrées six jours par semaine pendant 52 semaines; chez le rat, des doses variantes entre 5/25 et 120/600 mg/kg par jour ont été administrées pendant 60 semaines.

Chez le singe, l'association dans un rapport 1:5 n'a pas produit d'effet significatif lié aux composés, à l'exception d'une prise de poids légèrement inférieure dans le groupe recevant la dose 60/300 mg/kg.

Chez le rat, une hyperplasie de la glande thyroïde dépendante de la dose a été observée après 13 semaines chez tous les animaux recevant du sulfaméthoxazole. Cette hyperplasie a mené à la formation de nodules ou d'adénomes chez certains rats après 52 semaines à des doses aussi faibles que 50 mg/kg par jour, puis à un envahissement vasculaire local et à des métastases aux poumons après 60 semaines à des doses aussi faibles que 150 mg/kg par jour. Une altération de l'hypophyse (grandes cellules pâles et souvent vacuolisées), considérée comme secondaire à l'altération de la glande thyroïde, a été observée chez quelques rats dans tous les groupes recevant le sulfaméthoxazole.

Chez le rat, l'hyperplasie de la glande thyroïde a été associée à un certain nombre de sulfamides et d'antithyroïdiens. L'hyperplasie de la glande thyroïde qui survient sous l'influence de ces médicaments est considérée comme un mécanisme compensatoire à l'échec de la synthèse des hormones thyroïdiennes; on a signalé que cette hyperplasie peut être évitée ou renversée par l'administration d'hormones thyroïdiennes. La progression de l'hyperplasie de la glande thyroïde en nodules et en adénomes chez le rat est une observation signalée dans la littérature portant sur deux antithyroïdiens, le thiouracil et la thio-urée. Dans ces études, on considère que l'apparition des tumeurs de la glande thyroïde n'était pas attribuable à un effet carcinogène direct du médicament, mais plutôt à une stimulation excessive et prolongée de l'épithélium thyroïdien causée par la sécrétion de thyroïdostimuline par l'hypophyse.

Les autres changements associés au traitement par le sulfaméthoxazole dans le cadre des études chez l'animal sont les suivants : augmentation dépendante de la dose du taux de phosphatase alcaline, réduction dépendante de la dose du gain pondéral moyen, légère réduction de l'hématopoïèse, atrophie des testicules, calcification focale rénale et légère augmentation de la vacuolisation lipidique dans le foie et le rein.

Études sur la tolérance chez l'humain

Étude sur la tolérance chronique et la toxicité

Une étude à double insu et contrôlée par placebo visant à déterminer la tolérance chez l'humain et les effets toxiques possibles de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport de 1:5 administrée par voie orale a été menée auprès de 36 hommes en bonne santé pendant une période de 13 semaines. Aux deux doses étudiées (80/400 et 160/800 mg/kg trois fois par jour), le médicament a semblé être bien toléré et seuls quelques effets secondaires mineurs et facilement réversibles sont survenus. Deux sujets ont dû abandonner l'étude en raison d'une coloration noire récurrente de la langue.

Étude sur la fonction thyroïdienne

Des tests de la fonction thyroïdienne (captation de l'iode lié aux protéines et mesure du cholestérol sérique) ont été menés chez 25 patients qui ont reçu deux à quatre comprimés sulfaméthoxazole et triméthoprimé quotidiennement pendant une période variant entre 35 et 760 jours. Aucun signe de diminution de la fonction thyroïdienne n'a été observé chez ces patients. Un stroma diffus de la glande thyroïde et une augmentation de la captation de ^{131}I ont été observés chez un patient, alors qu'un autre patient présentait un léger goitre diffus après 120 jours de traitement.

Reproduction et tératologie

Dans le cadre d'une recherche en trois phases, comprenant une étude sur la fertilité et la performance de reproduction générale et une étude périnatale et postnatale chez le rat, et d'études de tératologie chez le rat et le lapin, l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole a été administrée par voie orale dans un rapport de 1:5. Les doses étudiées, seules ou en association, étaient de 70/350, 30/150, 15/75, 0/350, 0/150, 0/75 et 14/0 ou 70/0 mg/kg.

Parmi les effets liés au médicament observés dans le cadre de la recherche, mentionnons une réduction du gain pondéral après huit semaines chez les mâles participant à l'étude sur la fertilité et la performance de reproduction générale à des doses de 150 ou 350 mg/kg de sulfaméthoxazole, seul ou en association, et une augmentation de l'incidence de la mortalité maternelle dans le cadre de l'étude de tératologie chez le lapin aux mêmes doses. Dans l'une des 18 portées nées dans le groupe recevant les doses élevées en association, quatre des huit petits présentaient des anomalies. Deux présentaient des malformations osseuses et deux autres avaient une queue recourbée, des reins de petite taille ou manquants et des paupières manquantes (une malformation des ventricules latéraux du cerveau a également été observée chez l'un d'eux). Le nombre de cas de reins de petite taille et sous-développés était suffisant pour soulever la question du lien avec la dose. Dans le cadre de l'étude de tératologie chez le rat, des cas de reins sous-développés et de petite taille ont également été observés : groupe témoin : 0; groupes recevant l'association : 6 à la dose de 420 mg/kg (8,5 %), 3 à la dose de 180 mg/kg (4,7 %) et 2 à la dose de 90 mg/kg (3,2 %). Les autres malformations observées dans un groupe recevant une dose de 420 mg/kg ont été un cas de cloison nasale incomplète et la présence d'ouvertures de grande taille anormales dans les ventricules latéraux chez deux fœtus. La fertilité et la performance de reproduction générale ainsi que le développement fœtal au premier et au dernier stade n'ont pas été affectés par le schéma posologique utilisé.

Fertilité

Dans le cadre de ces études, les animaux ont reçu une dose quotidienne orale de l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:5 pendant une période de 60 jours débutant avant l'accouplement et se poursuivant jusqu'à la fin du sevrage.

Chez le rat, la dose de 600 mg/kg a produit une faible baisse non significative du taux de grossesse par rapport aux groupes témoins. Le nombre de sujets vivants par portée à la naissance et au sevrage était inférieur comparativement aux groupes témoins. De légères perturbations de l'œstrus et du nombre de spermatozoïdes ont également été observées.

À la dose de 200 mg/kg, le taux de grossesse était légèrement inférieur par rapport aux groupes témoins, mais les autres effets observés aux doses plus élevées n'ont pas été signalés.

Chez le lapin, des doses orales de 600 mg/kg ont provoqué des vomissements, même lorsque les doses étaient fractionnées, ce qui a mené à l'abandon. La dose de 200 mg/kg n'a pas semblé exercer d'effets significatifs sur le taux de grossesse, le nombre de naissances vivantes par portée ou le poids moyen des petits à la naissance ou au sevrage.

Tératogénicité

Dans le cadre de ces études, des rates et des lapines ont reçu quotidiennement le médicament par sonde gastrique du jour 8 au jour 16 de la gestation ou au cours d'un seul jour de la gestation (rate seulement). Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole ont été administrés seuls ou dans un rapport de 1:4 ou de 1:2.

Chez le rat, la dose de 500 mg/kg de triméthoprim administrée durant un seul jour entre le jour 8 et le jour 16 de la gestation n'a eu aucun effet chez les femelles et leurs fœtus. Une dose unique de 2 000 mg/kg de triméthoprim a été létale pour la plupart des fœtus lorsqu'elle a été administrée au jour 8 ou 9; cette dose a également produit un nombre de malformations très élevé lorsqu'elle a été administrée aux jours 10, 11 ou 12. Toutefois, l'incidence de ces malformations a chuté subitement lorsque la dose a été administrée au jour 13 ou après.

Chez le rat, l'anomalie la plus courante observée pour l'un ou l'autre des composés à une dose quotidienne administrée du jour 8 au jour 16 de la gestation a été la fente palatine, qui a été observée à la dose de 200 mg/kg de triméthoprim seul et à la dose de 640 mg/kg de sulfaméthoxazole seul. Les doses les plus élevées de triméthoprim ont entraîné des malformations osseuses et une exencéphalie, attribuable à son interférence avec l'activité de la dihydrofolate réductase. Les anomalies étaient évitables par l'administration d'acide folinique par voie sous-cutanée. Aucune anomalie fœtale n'a été observée à des doses quotidiennes de 160 mg/kg ou moins de triméthoprim ou de 512 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole. Lorsque le triméthoprim et le sulfaméthoxazole ont été administrés en association dans un rapport de 1:4, des malformations fœtales sont apparues à une dose entre 128 mg/kg et 160 mg/kg pour le triméthoprim et à une dose entre 512 mg/kg et 640 mg/kg pour le sulfaméthoxazole. L'association dans un rapport de 1:2 semble présenter une synergie distincte.

Chez les lapines qui ont reçu le médicament quotidiennement pendant l'organogenèse (du jour 8 au jour 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 observé à des doses quotidiennes de 125 mg/kg de triméthoprim, de 500 mg/kg ou moins de sulfaméthoxazole ou de 312,5 mg/kg de l'association, l'incidence de mort fœtale avant terme était plus élevée dans les groupes recevant le triméthoprim que dans les groupes témoins, 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.

16 MONOGRAPHIES DES PRODUITS DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Bactrim, Hoffmann-La Roche Limitée. 1987.
2. Septra^{MD} pour injection (solution, 80 mg de sulfaméthoxazole et 16 mg de triméthoprimé par mL), numéro de contrôle de la présentation : 245929, Aspen Pharmacare Canada Inc. Date de révision : 29 mars 2021.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr SULFATRIM

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP

Pr SULFATRIM DS

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP

Pr SULFATRIM PEDIATRIC

Comprimés de sulfaméthoxazole et de triméthoprim USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **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 de **SULFATRIM**, **SULFATRIM DS** ou **SULFATRIM PEDIATRIC**.

Mises en garde et précautions importantes

SULFATRIM peut entraîner des effets secondaires. Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, cessez de prendre SULFATRIM et obtenez immédiatement de l'aide médicale :

- Graves réactions cutanées potentiellement mortelles, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS).
- Une maladie hépatique appelée nécrose hépatique fulminante pouvant mettre la vie en danger
- Problèmes sanguins, notamment :
 - L'agranulocytose, où le nombre de globules blancs dans le sang devient dangereusement bas.
 - Une maladie du sang appelée anémie aplasique, où la moelle osseuse est incapable de produire suffisamment de cellules sanguines pour empêcher des lésions.
 - Une maladie du sang appelée thrombocytopénie immune qui peut mettre la vie en danger.

Une réaction allergique dans les poumons et les voies respiratoires pouvant obstruer les voies respiratoires et rendre la respiration difficile, et qui peut mettre la vie en danger si la personne n'obtient pas de l'aide médicale.

Pour de plus amples renseignements et pour connaître les symptômes, consultez :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• la section « Afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament »• la section « Quels sont les effets secondaires possibles de SULFATRIM? » |
|--|

Quelles sont les raisons d'utiliser SULFATRIM?

SULFATRIM est utilisé pour traiter les affections suivantes :

- infections des voies urinaires;
- infections pulmonaires comme la bronchite ou la pneumonie (infection pulmonaire causée par des champignons);
- infections gastro-intestinales (estomac et intestins) telles que le choléra ou la dysenterie;
- nocardiose, une infection des poumons ou d'autres parties de l'organisme;
- brucellose, une maladie qui se propage des animaux aux humains. Pour traiter la brucellose, SULFATRIM est utilisé avec un autre médicament, tel que la gentamicine ou la rifampicine.

Les médicaments antibactériens comme SULFATRIM traitent seulement les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, SULFATRIM doit être utilisé exactement selon les directives. L'utilisation inadéquate ou excessive de SULFATRIM pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que SULFATRIM n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.

Comment SULFATRIM agit-il?

SULFATRIM contient deux antibiotiques différents appelés sulfaméthoxazole et triméthoprim. Ils agissent ensemble pour tuer des bactéries ou des champignons pathogènes, ou en ralentir ou arrêter la croissance. Par conséquent, SULFATRIM peut être administré pour prévenir ou traiter certains types de maladies infectieuses.

Quels sont les ingrédients de SULFATRIM, SULFATRIM DS et SULFATRIM PEDIATRIC?

Ingrédients médicinaux : sulfaméthoxazole et triméthoprim.

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium et méthylcellulose.

SULFATRIM, SULFATRIM DS et SULFATRIM PEDIATRIC sont offerts dans les formes posologiques suivantes :

SULFATRIM : Comprimés; 400 mg de sulfaméthoxazole / 80 mg de triméthoprim

SULFATRIM DS : Comprimés; 800 mg de sulfaméthoxazole / 160 mg de triméthoprim

SULFATRIM PEDIATRIC : Comprimés; 100 mg de sulfaméthoxazole / 20 mg de triméthoprim

Ne prenez pas SULFATRIM si :

- vous êtes allergique au sulfaméthoxazole, au triméthoprime ou à tout autre ingrédient de SULFATRIM;
- vous êtes allergique aux médicaments appelés sulfamides. Par exemple, les médicaments antidiabétiques (comme le gliclazide et le glibenclamide). Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes allergique à un médicament et que vous n'êtes pas certain s'il s'agit d'un sulfamide qui peut causer des ecchymoses ou des saignements (thrombocytopénie);
- vous souffrez de troubles hépatiques;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes de sang;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- on vous a dit que vous avez un problème sanguin rare appelé porphyrie, qui peut toucher votre peau ou votre système nerveux.

Enfants

Vous ne devez pas donner SULFATRIM à un enfant de moins de 2 mois.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à votre cas, parlez à votre professionnel de la santé avant de recevoir SULFATRIM.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre 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 pourriez être atteint, notamment si :

- vous avez des allergies sévères ou de l'asthme;
- vous n'avez pas assez d'acide folique (une vitamine) dans votre organisme, soit un déficit en folates;
- vous êtes en état de sous-poids ou souffrez de malnutrition;
- vous avez une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase;
- vous êtes à risque de présenter un trouble sanguin rare appelé porphyrie, qui peut toucher votre peau ou votre système nerveux;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez une faible concentration de sodium ou d'albumine dans le sang;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous souffrez d'un trouble grave du sang ou des tissus qui forment le sang, tel qu'une faible numération globulaire;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou pulmonaire qui peut entraîner une accumulation de liquide dans votre organisme;
- vous êtes atteint d'un trouble héréditaire appelé phénylcétonurie et ne suivez pas un régime particulier pour améliorer votre état de santé;
- vous êtes porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou êtes atteint d'une affection appelée syndrome de l'immunodéficience acquise (sida);
- vous avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

Utilisation chez les personnes âgées

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets secondaires graves lorsqu'ils reçoivent SULFATRIM. Ce risque est accru si vous êtes atteint d'une maladie des reins ou du foie ou si vous prenez d'autres types de médicaments, tels que les diurétiques.

Femmes enceintes ou qui allaitent

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament si vous prévoyez de devenir enceinte ou d'allaiter. Vous ne devriez pas recevoir SULFATRIM si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

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

Si vous êtes atteint du sida, vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires lorsque vous recevez SULFATRIM. Il peut s'agir d'éruptions cutanées, de réactions allergiques graves, de fièvre ou d'une faible numération globulaire.

Gastro-intestinal – colite à C. difficile

SULFATRIM peut accroître votre risque d'être infecté par une bactérie appelée *C. difficile*. Les symptômes comprennent une diarrhée liquide qui survient trois fois ou plus par jour ou une diarrhée associée à des crampes abdominales.

Conduite automobile et utilisation de machines

Après avoir reçu SULFATRIM, vous pourriez vous sentir faible, fatigué, étourdi ou désorienté. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, attendez de voir comment vous vous sentez après avoir pris SULFATRIM.

Informez 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 et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec SULFATRIM :

- médicaments qui éliminent l'excès d'eau de l'organisme appelés diurétiques, comme la spironolactone;
- médicaments pour traiter le paludisme, comme la pyriméthamine;
- médicaments pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comme la zidovudine ou la lamivudine;
- médicaments pour éclaircir le sang, comme la warfarine;
- médicaments contre l'épilepsie (crises) et les crises convulsives, comme la phénytoïne;
- médicaments contre le cancer ou l'arthrite, comme le méthotrexate;
- médicaments pour traiter les maladies cardiaques, tels que la digoxine ou la procainamide;
- médicaments qui peuvent augmenter la concentration de potassium dans votre sang, comme les stéroïdes (la prednisolone), et médicaments pour le cœur et l'hypertension;
- médicaments utilisés après une greffe d'organe, comme la cyclosporine;
- médicaments pour traiter la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la grippe ou le zona, comme l'amantadine;
- médicaments pour traiter le diabète, comme le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide (sulfonylurées) et le repaglinide;

- médicaments pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampicine;
- médicaments utilisés après un traitement anticancéreux ou pour compenser les faibles taux d'acide folique, comme l'acide folinique;
- médicaments qui aident à prévenir la grossesse, comme les contraceptifs.

Interactions médicament-aliment

- Informez votre professionnel de la santé si vous avez des besoins alimentaires particuliers, surtout si vous suivez un régime riche en potassium. Les aliments riches en potassium comprennent les légumineuses, les légumes à feuilles vert foncé, les pommes de terre, la courge, le yogourt, le poisson, les avocats, les champignons et les bananes.

Comment prendre SULFATRIM

- Assurez-vous de boire beaucoup de liquides lors de la prise de SULFATRIM.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau.
- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de SULFATRIM que vous devez prendre et pendant combien de temps vous devrez le prendre.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, SULFATRIM doit être utilisé exactement selon les directives.
- L'utilisation inadéquate ou excessive de SULFATRIM pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que SULFATRIM n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

SULFATRIM :

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

SULFATRIM DS :

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

Enfants de moins de 12 ans :

SULFATRIM PEDIATRIC :

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

SURDOSAGE :

Si vous avez pris trop de SULFATRIM, vous pourriez présenter les signes ou symptômes suivants :

- anorexie (peur extrême de prendre du poids);
- coliques (douleurs intenses dans l'abdomen causées par les gaz);
- nausées et vomissements;

- étourdissements, somnolence ou confusion;
- évanouissement;
- mal de tête;
- pyrexie (fièvre);
- hématurie (sang dans les urines);
- cristallurie (urine trouble);
- jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux);
- sentiment de dépression.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SULFATRIM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

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

Ceci n'est pas une liste exhaustive des effets secondaires possibles de SULFATRIM. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Difficulté à dormir
- Troubles de la vision
- Perte de cheveux
- Saignements de nez
- Enflure des tissus causée par une accumulation excessive de liquide
- Frissons
- Sensibilité au soleil
- Palpitations (battements cardiaques qui semblent trop rapides, trop forts ou irréguliers)
- Feux sauvages, ulcères ou douleurs au niveau de la langue ou à l'intérieur de la bouche
- Sécheresse buccale
- Brûlures d'estomac
- Douleur abdominale ou gaz
- Constipation
- Nausées, vomissements et diarrhées
- Perte d'appétit
- Uriner plus ou moins qu'à l'habitude; difficulté à se rendre aux toilettes à temps
- Douleurs musculaires et articulaires ou faiblesse musculaire
- Picotements ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds
- Difficulté à contrôler vos mouvements

- Tremblements incontrôlables
- Vertiges (sensation de mouvement ou de déséquilibre)
- Bourdonnements ou autres sons inhabituels dans les oreilles
- Mal de tête
- Inflammation de l'œil qui cause de la douleur et de la rougeur
- Dépression
- Apathie (indifférence et absence de motivation)
- Sensation d'instabilité ou étourdissement
- Anorexie (peur extrême de prendre du poids)

SULFATRIM peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions allergiques : enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut être rouge et douloureuse ou causer de la difficulté à avaler; plaques rouges sur la peau; éruption cutanée; urticaire; fièvre (température élevée); douleur articulaire; nausées; vomissements; douleur à la poitrine.			√
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (éruption cutanée grave) : rougeur, ampoules ou desquamation de la peau ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou enflure des glandes			√
Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, ampoules ou desquamation de grandes zones de la peau.			√
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) (grave réaction cutanée touchant plusieurs organes) : fièvre, grave éruption cutanée, desquamation de la peau et résultats anormaux des analyses sanguines et du fonctionnement du foie.			√
Difficulté à respirer, toux, respiration sifflante, essoufflement, sensation de serrement dans la poitrine.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Méningite à liquide clair (inflammation de la membrane qui protège le cerveau, qui n'est pas causée par une infection) : y compris mal de tête soudain ou raideur du cou, accompagné de fièvre, de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière.			√
Inflammation aiguë du petit ou du gros intestin (colite pseudomembraneuse) : y compris diarrhée liquide ou sanglante, crampes abdominales, douleur ou sensibilité, fièvre, nausées, déshydratation.			√
Crises (convulsions ou crises épileptiques).			√
Problèmes cardiaques : augmentation de la fréquence cardiaque, douleur thoracique, essoufflement)			√
Pancréatite (inflammation aiguë du pancréas) : y compris douleurs dans le haut de l'abdomen qui se propagent au dos, abdomen enflé et sensible, nausées, vomissements et fièvre.			√
Hypoglycémie (taux de sucre dans le sang anormalement bas) : y compris étourdissements, sensation de tête légère, tremblements, nervosité ou anxiété, désorientation, sueurs, frissons.			√
Problèmes urinaires; douleur ou difficulté à uriner, sang dans l'urine ou urine trouble.			√
Hépatite (inflammation du foie) : fatigue, fièvre, douleurs corporelles, douleur abdominale, urine foncée ou selles pâles, difficulté à uriner.			√
Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).			√
Infection appelée muguet ou candidose pouvant affecter la bouche ou le vagin.			√
Hallucinations : voir, entendre, sentir, goûter ou ressentir des choses qui n'existent pas à l'extérieur de votre esprit.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Thrombocytopénie immune : y compris tendance aux ecchymoses, éruption cutanée qui se présente sous forme de minuscules taches rougeâtres ou pourpres, habituellement dans la partie inférieure des jambes, saignement des gencives ou du nez et présence de sang dans l'urine ou les selles.			√
Anémie aplasique : sensation de fatigue, sensation d'essoufflement, peau pâle, ecchymoses inexpliquées ou tendance aux ecchymoses, fièvre, frissons, maux de gorge et sensation générale de malaise.			√
Réactions cutanées graves (pouvant aussi toucher d'autres organes) : - Desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de la couleur de la peau (rougeur, jaunissement, tirant sur le violet) - Enflure ou rougeur des yeux ou du visage - Symptômes semblables à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, ganglions enflés, toux, essoufflement, douleur ou inconfort thoracique			√
Œdème de Quincke : enflure du visage, des mains, des pieds, des organes génitaux, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer; enflure du tube digestif pouvant causer de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.			√
Érythème polymorphe (réaction cutanée allergique) : plaques rouges ou mauves en relief sur la peau, accompagnées peut-être d'une ampoule ou d'une croûte au centre; lèvres possiblement enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (maladie dans laquelle les globules blancs attaquent les organes et les autres cellules sanguines): fièvre, hypertrophie du foie et de la rate, gonflement des ganglions lymphatiques, éruptions cutanées, jaunissement de la peau et des yeux, problèmes respiratoires, maux d'estomac, vomissements et diarrhées, maux de tête, difficultés à marcher, sensation de faiblesse et ecchymoses . Ces symptômes peuvent être graves et entraîner la mort.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant 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

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

SULFATRIM doit être conservé entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

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

Pour obtenir un complément d'information sur SULFATRIM :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) sur le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en composant le 1-877-998-9097.

Le présent feuillet a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 28 juillet 2023