

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TRIMETHOPRIM

**Comprimés de triméthoprim USP
100 mg et 200 mg**

AGENT ANTIBACTÉRIEN

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Bureau 1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**DATE DE PRÉPARATION :
14 mai 2014**

Numéro de contrôle : 172985

MONOGRAPHIE

TRIMETHOPRIM

Comprimés de triméthoprim USP

100 mg et 200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antibactérien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le triméthoprim bloque la production d'acide tétrahydrofolique à partir d'acide dihydrofolique en se liant à et en inhibant de façon réversible l'enzyme dihydrofolate réductase. Cette liaison est beaucoup plus forte pour l'enzyme bactérienne que pour l'enzyme mammalienne correspondante. Par conséquent, le triméthoprim interfère de manière sélective avec la biosynthèse bactérienne des acides nucléiques et des protéines en entraînant une carence en thymine produite de façon endogène. L'effet est généralement bactéricide en l'absence d'un apport externe adéquat en thymine ou en thymidine (voir MICROBIOLOGIE).

Le triméthoprim est rapidement absorbé après administration orale. Il existe dans le sang sous formes non liée, liée aux protéines et métabolisée. Entre 10 et 20 % du triméthoprim sont métabolisés, principalement dans le foie; le reste est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites du triméthoprim sont les dérivés des 1- et 3-oxydes et de la 3'- et 4'-hydroxy. La forme libre est considérée comme étant la forme thérapeutique active. Environ 44 % du triméthoprim se lie aux protéines plasmatiques.

Des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 1,0 µg/mL surviennent de 1 à 4 heures après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg. Une dose unique de 200 mg entraînera des concentrations sériques environ deux fois plus élevées. La demi-vie du triméthoprim varie de 8 à 10 heures. Toutefois, les patients ayant une insuffisance rénale sévère présentent une augmentation de la demi-vie du triméthoprim. Il convient donc soit de procéder à un ajustement de la posologie, soit de ne pas utiliser le médicament chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au cours d'une étude de 13 semaines sur le triméthoprim administré à une dose quotidienne de 200 mg (50 mg 4 f.p.j.), la concentration

minimale moyenne à l'état d'équilibre du médicament était de 1,1 µg/mL. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes dans les deux ou trois jours suivant l'administration chronique et ont été maintenues tout au long de la période expérimentale.

L'excrétion du triméthoprim se fait principalement par les reins via filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations urinaires de triméthoprim sont considérablement plus élevées que les concentrations sériques. Après une dose orale unique de 100 mg, les concentrations urinaires de triméthoprim allaient de 30 à 160 µg/mL pendant la période de 0 à 4 heures et ont diminué jusqu'à environ 18 à 91 µg/mL pendant la période de 8 à 24 heures. Une dose orale unique de 200 mg entraînera des concentrations urinaires de triméthoprim environ deux fois plus élevées. Après administration orale, 50 à 60 % du triméthoprim sont excrétés dans l'urine en 24 heures, environ 80 % étant du triméthoprim non métabolisé.

Étant donné que les flores vaginale et fécale normales sont la source de la plupart des agents pathogènes responsables des infections urinaires, il convient de tenir compte de la distribution de triméthoprim dans ces sites. Les concentrations de triméthoprim dans les sécrétions vaginales sont constamment supérieures à celles trouvées simultanément dans le sérum, étant généralement 1,6 fois les concentrations obtenues simultanément dans les échantillons sériques. Suffisamment de triméthoprim est excrété dans les selles pour réduire considérablement ou éliminer les organismes sensibles au triméthoprim de la flore fécale.

Le triméthoprim passe également la barrière du placenta et est excrété dans le lait maternel.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée chez des volontaires humains en bonne santé. Le taux et l'étendue de l'absorption de triméthoprim ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une dose unique de 200 mg du produit testé, TRIMETHOPRIM en comprimés à 200 mg, au produit de référence sur le marché, Proloprim® en comprimés à 200 mg. Les résultats des données mesurées sont résumés comme suit :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité Triméthoprime (Dose : 1 x 200 mg) selon les données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Comprimés de TRIMETHOPRIM	Comprimés de Proloprim®†	
ASC _T (µg·h/mL)	24,69 25,27 (21,7)	24,86 25,61 (24,3)	99,32 %
ASC _I (µg·h/mL)	27,20 27,80 (21,7)	27,73 28,54 (24,5)	98,09 %
C _{max} (µg/mL)	1,862 1,900 (19,3)	2,004 2,055 (22,0)	92,91 %
T _{max} (h)*	1,954 (48,0)	1,428 (45,3)	--
t _{1/2} (h)*	9,111 (16,9)	9,361 (18,4)	—

* Exprimé en moyennes arithmétiques (CV %) uniquement.

† Proloprim® est fabriqué par Glaxo Wellcome Inc. et a été acheté au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pour le traitement des infections urinaires aiguës non compliquées dues aux souches sensibles de *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. L'expérience clinique limitée suggère la probabilité de réponse thérapeutique dans les infections dues aux souches sensibles des espèces *Proteus mirabilis* et *Enterobacter*.

Des cultures et épreuves de sensibilité devraient être effectuées pour déterminer la sensibilité des bactéries au triméthoprime. Le traitement peut être commencé avant d'obtenir les résultats de ces épreuves.

Pour les infections associées aux complications urinaires telles que l'obstruction, ou lorsqu'une atteinte tissulaire est suspectée, l'association de triméthoprime/sulfaméthoxazole s'est avérée supérieure au triméthoprime seul.

CONTRE-INDICATIONS

Le triméthoprime est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles au triméthoprime, pendant la grossesse et pendant l'allaitement (voir « Études sur la reproduction »).

Il est également contre-indiqué chez les personnes atteintes d'anémie mégaloblastique documentée causée par une carence en acide folique.

MISES EN GARDE

De rares incidents de réactions d'hypersensibilité graves ont été signalés chez des patients traités par la triméthoprine.

Chez les patients âgés qui reçoivent certains diurétiques en concomitance, principalement des thiazides, une hausse de l'incidence de thrombocytopénie avec purpura a été signalée.

De rares incidents de triméthoprine interférant avec l'hématopoïèse ont été signalés, en particulier lors de l'administration de doses élevées et/ou pendant des périodes prolongées.

La présence de signes cliniques tels que mal de gorge, fièvre, pâleur, purpura ou ictère peuvent être des indications précoces de troubles sanguins graves (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE). Une formule sanguine complète doit être obtenue si le moindre de ces signes est détecté chez un patient recevant le triméthoprine; le médicament doit être arrêté en cas de diminution significative du nombre de l'un des éléments figurés du sang.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le triméthoprine doit être administré avec prudence chez les patients souffrant potentiellement d'une carence en acide folique. De l'acide folique peut être administré en concomitance sans interférer avec l'action antibactérienne du triméthoprine, sauf en cas d'infections à *Enterococci*.

Une incidence accrue d'éruptions cutanées a été observée lorsque deux fois la posologie recommandée a été administrée.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité du triméthoprine chez les nourrissons de moins de deux mois n'ont pas été démontrées. L'efficacité du triméthoprine en tant qu'agent unique n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans.

Emploi et fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la capacité de reproduction générale n'a été observé chez les rats ayant reçu du triméthoprimé à des doses orales aussi élevées que 70 mg/kg/jour pour les mâles et 14 mg/kg/jour pour les femelles.

Maladies et états particuliers

Le triméthoprimé doit également être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Le triméthoprimé peut inhiber le métabolisme hépatique de la phénytoïne. Administré à une dose clinique courante, le triméthoprimé a entraîné une augmentation de la demi-vie de la phénytoïne de 51 % et une réduction de la clairance métabolique de la phénytoïne de 30 %. Il faut être à l'affût d'un effet excessif de la phénytoïne lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.

Interactions avec les constantes biologiques

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 peut 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.

Cancérogénicité

Aucune étude de longue durée visant à évaluer le pouvoir carcinogène du triméthoprimé n'a été effectuée chez l'animal.

Mutagenèse

Le test d'Ames a démontré que le triméthoprimé est non mutagène. Dans des études menées dans deux laboratoires, aucune lésion chromosomique n'a été détectée dans des cellules ovariennes de hamster chinois en culture à des concentrations d'environ 500 fois les concentrations plasmatiques humaines. À des concentrations d'environ 1 000 fois les concentrations plasmatiques humaines dans ces mêmes cellules, un faible taux de lésions

chromosomiques a été induit dans l'un des laboratoires. Aucune anomalie chromosomique n'a été observée dans des leucocytes humains en culture à des concentrations de triméthoprimine jusqu'à 20 fois les concentrations plasmatiques humaines à l'état d'équilibre. Aucun effet chromosomique n'a été détecté dans les lymphocytes périphériques de sujets humains recevant 320 mg de triméthoprimine en association avec un maximum de 1 600 mg de sulfaméthoxazole par jour pendant aussi longtemps que 112 semaines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents du triméthoprimine étaient les éruptions cutanées et le prurit.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant le triméthoprimine :

Dermatologiques

Éruptions cutanées, prurit et éruptions cutanées phototoxiques. Aux posologies recommandées de 100 mg 2 f.p.j. ou de 200 mg 1 f.p.j., chacune pendant 10 jours, l'incidence des éruptions cutanées est de 2,9 % à 6,7 %. Dans des études cliniques ayant employé des doses élevées de triméthoprimine, une incidence élevée d'éruptions cutanées a été notée. Les éruptions cutanées étaient maculopapuleuses, morbilliformes, prurigineuses et généralement légères à modérées, apparaissant 7 à 14 jours après le début du traitement.

Hématologiques

Leucopénie, neutropénie, anémie mégalo-blastique, thrombocytopénie et méthémoglobinémie. **Dans de rares cas, une thrombocytopénie immunitaire a été suspectée avec l'utilisation du triméthoprimine. La thrombocytopénie immunitaire induite par le médicament est un type de réaction d'hypersensibilité.**

Hypersensibilité

De rares incidents de dermatite exfoliative, d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et d'anaphylaxie ont été signalés.

Gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, crampes abdominales, glossite, stomatite. Une augmentation des concentrations sériques de transaminase et de bilirubine a été signalée, mais la signification de ce phénomène est inconnue. De rares cas d'ictère cholestatique ont été signalés.

Métaboliques

Hyperkaliémie, hyponatrémie.

Neurologiques

Une méningite aseptique a rarement été signalée.

Divers

Maux de tête, douleurs articulaires, apathie, fatigue, faiblesse musculaire, nervosité, fièvre et augmentation des concentrations sériques d'urée et de créatinine.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été signalés chez des patients recevant le triméthoprimé; toutefois, selon l'expérience clinique avec des médicaments chimiquement apparentés, il faut reconnaître la possibilité que ces effets surviennent.

SNC

Convulsions, ataxie, acouphène et vertiges.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Toxicité aiguë

Les signes d'un surdosage aigu avec le triméthoprimé peuvent survenir après l'ingestion de 1 gramme ou plus du médicament et comprennent nausées, vomissements, étourdissements, maux de tête, dépression mentale, confusion et aplasie médullaire (voir Toxicité chronique).

Le traitement consiste en un lavage gastrique et des mesures de soutien générales.

L'acidification de l'urine accroît l'élimination du triméthoprimé par les reins. La dialyse péritonéale n'est pas efficace et l'hémodialyse n'est que modérément efficace pour éliminer le médicament.

Toxicité chronique

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie orale habituelle pour les adulte est de 100 mg de triméthoprimine toutes les 12 heures ou de 200 mg toutes les 24 heures, chacune pendant 10 jours.

L'administration de triméthoprimine chez des patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min n'est pas recommandée. Pour les patients ayant une clairance de la créatinine de 15 à 30 mL/min, la dose devrait être de 50 mg toutes les 12 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

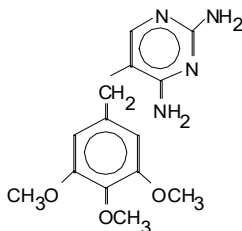
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Triméthoprimine

Noms chimiques :

- 1) 2,4-Pyrimidine diamine, 5-[(3,4,5-triméthoxyphényl)méthyl]-;
- 2) 2,4-Diamino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidine.

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₁₄H₁₈N₄O₃

Masse moléculaire : 290,32

Description : Le triméthoprimine est un solide blanc, cristallin et sans odeur, avec un goût amer. Il est très légèrement soluble dans l'eau.

COMPOSITION

Outre le triméthoprimine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicaux suivants : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, méthylcellulose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 16 % (concentration de 200 mg uniquement).

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Les comprimés de TRIMETHOPRIM doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C) dans des contenants hermétiques et opaques.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés de TRIMETHOPRIM, 100 mg : Comprimés blancs, ronds et biconvexes, portant une rainure partielle et l'inscription « TRI » sur « 100 » d'un côté. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 comprimés.

Comprimés de TRIMETHOPRIM, 200 mg : Comprimés jaunes, ronds et biconvexes, portant une rainure partielle et l'inscription « TRI » sur « 200 » d'un côté. Offerts en flacons de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 comprimés.

MICROBIOLOGIE

Le triméthoprim bloque la production d'acide tétrahydrofolique à partir d'acide dihydrofolique en se liant à et en inhibant de façon réversible l'enzyme requise, la dihydrofolate réductase. Cette liaison est beaucoup plus forte pour l'enzyme bactérienne que pour l'enzyme mammalienne correspondante. Le triméthoprim interfère donc de façon sélective avec la biosynthèse bactérienne des acides nucléiques et des protéines.

Des tests de dilution en série *in vitro* ont révélé que le spectre d'activité anti-bactérienne du triméthoprim comprend les agents pathogènes urinaires communs, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*. Les organismes fécaux dominants non *Enterobacteriaceae*, *Bacteroids* spp. et *Lactobacillus* spp. ne sont pas sensibles aux concentrations de triméthoprim obtenues avec la posologie recommandée.

Épreuves de sensibilité

Techniques de diffusion : Les méthodes quantitatives qui nécessitent la mesure des diamètres de la zone fournissent l'estimation la plus précise de la sensibilité aux antibiotiques. L'une de ces procédures normalisées qui a été recommandée pour l'utilisation avec des disques afin de tester la sensibilité des organismes au triméthoprim utilise le disque de 5 µg. L'interprétation implique la corrélation des diamètres obtenus lors du test du disque avec la concentration minimale inhibitrice (CMI) du triméthoprim.

Les résultats fournis par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité normalisée effectuée avec un disque renfermant 5 µg de triméthoprimine doivent être interprétés selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 16	Sensible
11 – 15	Modérément sensible
≤ 10	Résistant

La mention « Sensible » indique que l'agent pathogène sera probablement inhibé par des concentrations sanguines généralement atteignables. La mention « Modérément sensible » suggère que l'organisme serait sensible si une posologie élevée est utilisée ou si l'infection est confinée aux tissus et liquides dans lesquels des concentrations d'antibiotique élevées sont atteintes. La mention « Résistant » indique qu'il est peu probable que les concentrations atteignables soient inhibitrices et qu'un autre traitement doit être sélectionné.

Les procédures normalisées requièrent l'utilisation d'organismes témoins de laboratoire. Le disque renfermant 5 µg de triméthoprimine doit fournir les diamètres de la zone suivants :

Organisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	21 – 28 mm
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19 – 26 mm

Techniques de dilution : Utiliser une méthode de dilution normalisée (bouillon, gélose, microdilution) ou équivalente avec la poudre de triméthoprimine. Les CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères suivants :

CMI (µg/mL)	Interprétation
≤ 8	Sensible
≥ 16	Résistant

Comme pour les techniques de diffusion normalisées, les méthodes de dilution requièrent l'utilisation d'organismes témoins de laboratoire. La poudre de triméthoprimine normalisée doit fournir les CMI suivantes :

Organisme	CMI (µg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1 – 4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	≤ 1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,5 – 2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	> 64

Concentrations minimales inhibitrices représentatives pour les organismes sensibles au timéthopri­me (CMI, µg/mL)*			
Organismes (nbre de souches)	Dilution de l'inoculum	TMP	
		Plage	Médiane
<i>Streptococcus pyogenes</i> (35)	10 ⁻³	0,02 – 0,8	0,1
<i>Enterococcus</i> (25)	10 ⁻³	0,02 – 0,2	0,1
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (33)	10 ⁻³	0,04 – 0,8	0,4
<i>Staphylococcus aureus</i> (36)	10 ⁰	0,8 – 6,3	1,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (35)	10 ⁻³	0,4 – 1,6	0,8
	10 ⁰	0,8 – 12,5	1,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (35)	10 ⁻³	0,2 – 6,3	0,4
	10 ⁰	0,3 – 3,1	0,8
<i>Neisseria meningitidis</i> (11)	10 ⁰	6,3 – 50	25
	10 ⁻³	3,1 – 25	6,3
<i>Haemophilus influenzae</i> †(35)	10 ⁰	0,1 – 12,5	0,8
	10 ⁻³	0,2 – 0,4	0,4
<i>Escherichia coli</i> (36)	10 ⁰	0,4 – 12,5	0,8
	10 ⁻³	0,2 – 0,8	0,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (33)	10 ⁻³	tous 3,1	3,1
	10 ⁻³	0,2 – 1,6	0,8
<i>Enterobacter</i> (35)	10 ⁻³	0,8 – 25	6,3
<i>Serratia marcescens</i> (27)	10 ⁰	0,4 – 3,1	0,8
	10 ⁻³	1,6 – 50	3,1
<i>Proteus</i> (35)	10 ⁻³	0,4 – 6,3	3,1
<i>Providencia</i> (35)	10 ⁻³	0,8 – 6,3	1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (35)	10 ⁻³	50 – 1 000	1 000
<i>Salmonella</i> (34)	10 ⁻³	0,1 – 0,2	0,1
<i>Shigella</i> (31)	10 ⁻³	0,1 – 0,8	0,4
<i>Herellea vaginicola</i> (16)	10 ⁻³	3,1 – 12,5	6,3

* Sur gélose Mueller-Hinton modifiée, sauf indication contraire.

† Avec l'inoculum dilué à 10⁻³, le milieu utilisé était la gélose de soja Trypticase avec 5 % de sang de cheval lysé.

‡ Du sang de cheval lysé a été ajouté à la gélose Mueller-Hinton modifiée pour ces souches.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Des études chez des chats et des chiens anesthésiés ont révélé que des doses de 100 mg/kg n'avaient aucune influence sur la tension artérielle (carotidienne), la fréquence cardiaque, la tension dans l'oreillette cardiaque droite, la circulation dans l'artère fémorale, la teneur en oxygène dans les muscles de la cuisse, la respiration ou l'électrocardiogramme.

À des doses excessivement élevées, des effets de dépression circulatoire et respiratoire sont apparus et ont été prolongés par la résorption lente de grandes quantités d'ingrédients actifs appliqués oralement.

Chez l'homme

Une dose orale unique de 100 mg a entraîné des concentrations sériques de triméthoprimé allant de 0,42 à 1,68 µg/mL 2 heures après l'administration et de 0,32 à 1,55 µg/mL 4 heures après l'administration. Une dose orale unique de 200 mg a entraîné des concentrations sériques de triméthoprimé allant de 1,87 à 3,11 µg/mL 2 heures après l'administration et de 1,57 à 2,58 µg/mL 4 heures après l'administration. Le tableau suivant présente les concentrations sériques moyennes en fonction du temps pour ces deux doses.

Doses (mg)	Nbre de volontaires	Concentration sérique moyenne de triméthoprimé (µg/mL aux heures [h] indiquées après l'administration)					
		0,5	1	2	4	8	24
100	18	0,68	1,06	1,11	0,96	0,68	0,20
200	6	1,50	2,29	2,12	2,03	1,58	0,43

L'excrétion du triméthoprimé se fait essentiellement par les reins via filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations urinaires sont considérablement plus élevées que les concentrations sériques. Les concentrations urinaires de triméthoprimé sont proportionnelles au temps et à la dose. Après une dose orale unique de 100 mg, les concentrations urinaires de triméthoprimé allaient de 30 à 160 µg/mL pour la période de collecte de 0 à 4 heures et ont diminuées de 18 à 91 µg/mL pour la période de collecte de 8 à 24 heures. Dans cette étude, 50 % à 60 % du triméthoprimé ont été excrétés dans l'urine en 24 heures. Des doses uniques de 200 mg ont entraîné des concentrations urinaires de triméthoprimé environ deux fois plus élevées. Dans une étude, les concentrations urinaires allaient de 74 à 394 µg/mL pour la période de collecte de 0 à 4 heures et, dans une deuxième étude, de 71 à 91 µg/mL pour une période de collecte de 0 à 12 heures. Environ 85 % du médicament est excrété sous sa forme non métabolisée. Ces concentrations urinaires sont très supérieures aux valeurs de la CMI de la plupart des agents pathogènes urinaires couramment observés (voir le tableau à la page 10).

Les concentrations de triméthoprimé dans les sécrétions prostatiques et vaginales sont constamment supérieures à celles trouvées dans le sérum. L'administration orale de 5,0 à 8,1 mg/kg pendant 1 à 2 jours a entraîné des concentrations de triméthoprimé de 1,9 à 5,6 µg/mg dans le tissu prostatique, et des concentrations de 2,5 à 5,6 µg/mL dans les sécrétions prostatiques. L'administration de 320 mg/jour de triméthoprimé en association avec du sulfaméthoxazole pendant 10 jours a entraîné des concentrations de 2,5 à 10 µg/mL dans les sécrétions vaginales.

Suffisamment de triméthoprimine est excrété dans les selles pour éliminer les organismes sensibles de la flore fécale. Les organismes fécaux dominants, les espèces *Bacteroides* et *Lactobacillus*, ne sont pas sensibles au triméthoprimine; le triméthoprimine n'entraîne pas de troubles intestinaux en raison d'un déséquilibre de la flore normale du côlon.

L'apparition de souches résistantes de bactéries fécales ne s'est pas avéré être un problème, évitant ainsi une surinfection de l'appareil génito-urinaire par ces organismes de l'intestin.

Le triméthoprimine doit être administré avec prudence chez les patients souffrant potentiellement d'une carence en acide folique. Le triméthoprimine *in vivo* et *in vitro*, à des concentrations obtenues dans le plasma par les doses standard, n'a entraîné aucun trouble du métabolisme du folate dans la moelle osseuse humaine. De l'acide folique peut être administré en concomitance sans interférer avec l'action antibactérienne du triméthoprimine, sauf en cas d'infections à *Enterococci*.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

	Triméthoprimine DL₅₀ ± É-T (mg/kg p.o.)
Souris	1 460 ± 130
Rats	880 ± 120
Lapins	540 ± 90
Rats nouveau-nés	195 ± 27

Le décès par dépression respiratoire est précédé de tremblements et de convulsions graves.

Toxicité subaiguë

Des doses quotidiennes de 100 à 300 mg de triméthoprimine ont été administrées par voie orale à des rats Wistar de 21 jours récemment sevrés. Aucun décès n'est survenu et il n'y a pas eu d'effet sur la prise de poids.

De jeunes singes rhésus ont reçu 33, 100 ou 300 mg/kg par voie orale pendant un mois. Trois animaux sur quatre ayant reçu 300 mg/kg/jour sont morts. Aucune anomalie n'a été observée chez un groupe de singes rhésus ayant reçu 120 mg/kg/jour de triméthoprimine pendant 13 semaines. Un groupe de 16 rats a reçu 113 mg/kg de triméthoprimine pendant 90 jours. Tous les rats ont survécu à l'étude. Aucun signe d'excitation ou de dépression manifeste n'a été

déecté et l'apparence physique générale était normale. Certains troubles de la croissance ont été observés chez les femelles du groupe, mais aucune autre découverte anormale n'a été faite.

Toxicité chronique

Du triméthoprime a été administré par voie orale à de jeunes rats à des doses de 33, 100 ou 300 mg/kg pendant 6 mois et n'a pas entraîné de modification significative de la prise de poids chez les mâles ou les femelles. Des décès sont survenus aux doses élevée et moyenne, mais n'étaient pas significatifs.

Les changements survenus sur le plan de l'hématopoïèse étaient en phase avec le mode d'action du triméthoprime, qui entrave l'activité de la dihydrofolate réductase. Les modifications du sang périphérique étaient légères.

Des études de toxicité de 12 mois chez des singes utilisant des doses de 10 à 60 mg/kg de triméthoprime par jour n'ont révélé aucun signe d'effets anormaux. Une étude de 60 semaines chez le rat utilisant des doses de 5 à 120 mg/kg/jour a été menée, une fois de plus sans produire de résultats indésirables négatifs.

Études sur la reproduction

Des doses quotidiennes de 14 à 70 mg/kg de triméthoprime administrées par intubation à des rats les jours 6 à 14 de gestation n'ont entraîné aucun effet tératogène. Dans une autre étude, une dose quotidienne de 133 mg/kg administrée aux rats les jours 8 à 16 de la gestation n'a entraîné aucun effet tératogène; toutefois, une dose de 200 mg/kg ou supérieure, administrée quotidiennement, s'est avérée tératogène. Des doses uniques de triméthoprime allant jusqu'à 500 mg/kg inclusivement et administrées à des rats n'importe quel jour entre le 8^e et le 16^e jour de gestation n'ont eu aucun effet sur le fœtus. Une dose unique de 2 000 mg/kg a été létale pour la plupart des fœtus lorsqu'elle a été administrée au 8^e ou 9^e jour; cette dose a également produit un nombre de malformations fœtales élevé lorsqu'elle a été administrée aux jours 10, 11 ou 12.

Chez le lapin, le triméthoprime administré par intubation à partir des jours 8 à 16 de la gestation à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg a entraîné des incidences plus élevées de mort-nés ou de fœtus résorbés, en particulier à 500 mg/kg. Toutefois, aucun effet tératogène significatif lié au médicament n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Bach MC, Gold O, Finland MJ. Absorption and urinary excretion of trimethoprim, sulfamethoxazole and trimethoprim-sulfamethoxazole: Results with single doses in normal young adults and preliminary observations during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis* 1973; 128(Suppl.): S584-S598.
- 2) Bach MC, Finland M, Gold O, Wilcox C. Susceptibility of recently isolated pathogenic bacteria to trimethoprim and sulfamethoxazole separately and combined. *J Infect Dis* 1973 (Nov); 128(Suppl.): S508-S533.
- 3) Brumfitt W, Franklin I, Hayek LJ, Leigh DA, Pursell R. Co-trimoxazole and trimethoprim compared with high dosage 12-hourly oral ampicillin and cephalexin in the treatment of urinary infection occurring in domiciliary practice. IN: *Trimethoprim/sulfamethoxazole in Bacterial Infections*, Bernstein LS and Salter AJ (eds.), Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973; pp. 117-124.
- 4) Brumfitt W, Pursell R. Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole and trimethoprim in treatment of urinary infection. *Br Med J* 1972; 2: 673-676.
- 5) Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim/sulphamethoxazole in the treatment of urinary infection. *Med J Aust Special Suppl.* 1973 (June 30); 1(2): S44-S48.
- 6) Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973 (Nov); 128 (Suppl.): S657-S663.
- 7) Dabhoiwala NF, Bye A, Claridge M. A study of concentrations of trimethoprim-sulphamethoxazole in the human prostate gland. *Br J Urol* 1976; 48(1): 77-81.
- 8) Gleckman RA. A cooperative controlled study of the use of trimethoprim-sulfamethoxazole in chronic urinary tract infections. *J Infect Dis* 1973 (Nov); 128 (Suppl.): S647-S651.
- 9) Kasanen A, Kaarsalo E, Hiltunen R, Soini V. Comparison of long-term, low-dosage nitrofurantoin, methenamine hippurate, trimethoprim and trimethoprim-sulphamethoxazole on the control of recurrent urinary tract infection. *Ann Clin Res* 1974; 6: 285-289.
- 10) Kasanen A, Toivanen P, Sourander L, Kaarsalo E, Aantaa S. Trimethoprim in the treatment and long-term control of urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1974; 6: 91-96.
- 11) Koch UJ, Schumann KP, Kuchler R, Kewitz H. Efficacy of trimethoprim, sulfamethoxazole and the combination of both in acute urinary tract infection. *Chemotherapy* 1973; 19(5): 314-321.
- 12) Koutts J, Van Der Weyden M, Cooper M. Mechanisms of trimethoprim-induced disturbances of folate metabolism in human bone marrows. *Aust NZ J Med* 1973; 3(2): 224.
- 13) Nielsen ML, Hansen I. Trimethoprim in human prostatic tissue and prostatic fluid. *Scand J Urol Nephrol* 1972; 6: 244-248.

- 14) Nolte H, Buttner H. Pharmacokinetics of trimethoprim and its combination with sulfamethoxazole in man after single and chronic oral administration. *Chemotherapy* 1973; 18(5): 274-284.
- 15) Schneider M, Schwarzenberg L, Cattam A, Schlumberger JR, Amiel JL, Mathé G. Essai de traitement de diverses infections a «proteus» par le 2,4-diamino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidine ou (Triméthoprim). *Presse Med* 1965; 73(16): 893-894.(French)
- 16) Seneca H, Zinsser HH, Uson A. Chronic urinary tract infections. *NY State J Med* 1974 (Mar); 74(3): 494-498.
- 17) Stamey TA, Condy M. The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid. *J Infect Dis* 1975 (Mar); 131(3): 261-266.
- 18) Then R, Angrehrn P. Nature of the bactericidal action of sulfonamides and trimethoprim, alone and in combination. *J Infect Dis* 1973 (Nov); 128(Suppl.): S498-S501.
- 19) Product Monograph. Proloprim® (trimethoprim) 100 mg and 200 mg Tablets - Antibacterial Agent. Glaxo Wellcome Inc., July 10, 2000.