

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**ZAROXOLYN<sup>®</sup>**  
**(métolazone)**

**Comprimés dosés à 2,5 mg**

**Diurétique - Antihypertenseur**

sanofi-aventis Canada Inc.  
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :  
15 décembre 2006

N° de contrôle de la préparation : 110489

Version s-a 1.1 datée du 15 juillet 2008

2  
NOM DU PRODUIT

**ZAROXOLYN®**  
(comprimés de métolazone, USP)

comprimés dosés à 2,5 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Diurétique - Antihypertenseur

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

ZAROXOLYN® (métolazone) est un agent diurétique et antihypertenseur indiqué pour le traitement de l'œdème.

ZAROXOLYN est un diurétique dérivé de la quinazoline dont les propriétés s'apparentent généralement à celles des diurétiques thiazidiques. ZAROXOLYN exerce ses effets en modifiant le mécanisme de réabsorption des électrolytes au niveau du tubule rénal. De façon plus précise, ZAROXOLYN agit principalement en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du site de dilution cortical du tube distal et, à un degré moindre, au niveau du tube contourné proximal. Les ions sodium et chlorure sont excrétés dans des proportions à peu près égales. L'apport accru en sodium au site d'échange tubulaire distal se traduit par une augmentation de l'excrétion du potassium.

ZAROXOLYN n'inhibe pas l'anhydrase carbonique. Chez l'humain, on a démontré l'action du médicament au niveau du tube proximal par une excrétion accrue des ions phosphate et magnésium, et par une hausse très marquée de la fraction excrétée du sodium chez les patients présentant une atteinte grave de la capacité de filtration glomérulaire.

On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action antihypertenseur de la métolazone, mais on présume qu'il est intimement lié à ses propriétés salurétiques et diurétiques.

Pharmacocinétique - La métolazone est absorbée rapidement, mais l'importance et la vitesse de cette absorption sont fonction de la préparation. Le tableau suivant montre les différences de biodisponibilité entre ZAROXOLYN et MYKROX (un autre produit renfermant de la métolazone):

### Paramètres pharmacocinétiques de la métolazone\*

Préparation	ASC <sub>0-48 h</sub> (ng.h/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
Métolazone sol. 2,5 mg	230,59 (61,96)	235,4 (61,50)	37,50 (9,91)	1,25 (0,44)
Mykrox 2,5 mg	199,40 (36,38)	209,4 (41,00)	18,75 (2,58)	3,17 (1,03)
Zaroxolyn 2,5 mg	99,74 (28,97)	127,0 (37,08)	3,63 (0,87)	7,67 (6,65)

\* Sous forme de moyennes (± É.-T.)

Les études cliniques ont permis d'établir que la métolazone se fixe aux globules rouges et aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90 à 95 %. La longue durée d'action de la métolazone est attribuable à sa liaison aux protéines et permet l'administration du médicament en une dose quotidienne unique. Seule une faible proportion de métolazone est métabolisée, la majeure partie du médicament se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine.

La diurèse et l'excrétion du chlorure de sodium débutent en général dans l'heure qui suit l'administration de ZAROXOLYN (métolazone) et persistent durant 24 heures selon la dose administrée. Les effets peuvent persister au-delà de 24 heures, notamment à la suite de l'administration des plus fortes doses de la gamme posologique.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ZAROXOLYN (métolazone) est indiqué pour le traitement de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque congestive, et de l'œdème associé aux maladies rénales – incluant le syndrome néphrotique – et aux états d'altération de la fonction rénale. ZAROXOLYN (2,5 mg) est également indiqué pour maîtriser l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée, en monothérapie ou en traitement d'association avec des antihypertenseurs d'autres classes.

### **CONTRE-INDICATIONS**

ZAROXOLYN (métolazone) est contre-indiqué en présence d'une anurie, d'un coma ou d'un précoma hépatique et en cas d'allergie ou d'hypersensibilité connue à la métolazone.

### **MISES EN GARDE**

Des cas graves, mais rares, d'hyponatrémie ou d'hypokaliémie se produisant rapidement à l'amorce du traitement par des diurétiques thiazidiques ou non thiazidiques ont été signalés. Si les signes cliniques d'un tel déséquilibre électrolytique grave se manifestent, on doit immédiatement cesser l'administration du médicament et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. La décision de reprendre le traitement avec un agent de cette classe devra être soigneusement soupesée.

Une hypokaliémie, s'accompagnant de faiblesse, de crampes et d'arythmie cardiaque peut se produire. L'hypokaliémie peut être particulièrement dangereuse chez les patients sous digitaliques et chez ceux qui présentent une arythmie ventriculaire ou qui ont de tels antécédents; des arythmies dangereuses, voire fatales, peuvent s'ensuivre. On doit donc contrôler régulièrement la kaliémie et, si besoin est, réduire la dose de métolazone, prescrire des suppléments de potassium, ou adjoindre au traitement un diurétique d'épargne potassique. L'hypokaliémie est proportionnelle à la dose administrée (voir la section PRÉCAUTIONS).

L'administration de ZAROXOLYN (métolazone) peut déclencher ou accélérer une urémie et une hyperuricémie. On a rapporté, dans de rares cas, des crises de goutte chez les personnes ayant des antécédents de goutte. On doit cesser d'administrer la métolazone aux patients atteints d'une maladie rénale grave dont l'urémie et l'oligurie s'aggravaient durant le traitement.

Les patients recevant un traitement concomitant par le furosémide et la métolazone peuvent présenter une déperdition hydro-électrolytique anormalement importante ou prolongée.

On doit être particulièrement prudent, surtout au début du traitement, si on administre la métolazone avec des antihypertenseurs d'une classe différente pour éviter un abaissement excessif de la tension artérielle (voir la section PRÉCAUTIONS, à la rubrique Interactions médicamenteuses).

## **PRÉCAUTIONS**

On doit procéder à la détermination des taux sériques d'électrolytes aux intervalles appropriés chez tous les patients traités par la métolazone, et ces derniers doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler les signes d'un déséquilibre hydro-électrolytique, à savoir hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie. Il est particulièrement important de procéder au dosage des électrolytes dans le sang et dans l'urine si le patient vomit beaucoup, souffre de diarrhée grave ou s'il reçoit des liquides par voie parentérale.

Le risque d'hypokaliémie est majoré dans les situations suivantes : administration de fortes doses; diurèse rapide; hépatopathie grave; corticothérapie; insuffisance de l'apport en potassium par voie orale ou perte excessive de potassium par voie extrarénale (par vomissements ou diarrhée, p. ex.).

L'hyponatrémie peut survenir à tout moment au cours d'un traitement de longue durée et peut, dans de rares cas, mettre la vie du patient en danger (voir la section MISES EN GARDE).

Les indices de déséquilibre électrolytique sont, sans égard à la cause, les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, myalgies ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

On a rapporté des cas isolés d'anomalies pathologiques des glandes parathyroïdes à la suite de l'administration de diurétiques similaires à la métolazone. On doit donc garder à l'esprit cette possibilité chez les patients recevant un traitement par la métolazone. Quelques patients ont présenté une hypercalcémie.

On a établi que les sulfamides pouvaient aggraver ou réactiver le lupus érythémateux disséminé.

L'hypotension orthostatique fait partie des effets possibles de la métolazone; des substances telles que l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, ou d'autres antihypertenseurs administrés en concomitance risquent de l'aggraver.

On doit agir avec circonspection quand on traite des patients qui souffrent d'une hépatopathie grave puisque la métolazone peut causer une alcalose métabolique en présence d'une déperdition potassique et ainsi entraîner des crises d'encéphalopathie hépatique (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction rénale, le traitement par la métolazone doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Puisque le médicament est excrété principalement par voie rénale, des effets cumulatifs risquent de s'exercer (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients franchement diabétiques ou présentant un diabète latent, la métolazone peut entraîner une hausse de la glycémie qui peut se solder par une hyperglycémie et par une glycosurie.

Épreuves de laboratoire : Le traitement par la métolazone doit s'accompagner d'un dosage périodique des paramètres suivants aux intervalles appropriés : électrolytes sériques, azote uréique du sang, acide urique et glycémie (voir la section MISES EN GARDE).

#### Interactions médicamenteuses

Alcool, barbituriques et narcotiques : Voir la section PRÉCAUTIONS.

Antihypertenseurs : Voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS. Quand la métolazone est administrée dans le cadre d'un traitement antihypertensif d'association, on doit être particulièrement prudent, en particulier au moment d'amorcer le traitement. La posologie des autres antihypertenseurs, en particulier s'il s'agit de ganglioplégiques et de guanéthidine, devra être diminuée. L'administration de doses thérapeutiques d'hydralazine peut perturber l'action natriurétique de la métolazone.

Corticothérapie et traitement par l'ACTH : Ces traitements peuvent accroître le risque d'hypokaliémie et augmenter la rétention hydrique et sodique.

Curarisants : L'hypokaliémie consécutive à l'administration de diurétiques peut accentuer les effets bloquants neuromusculaires des curarisants (comme la tubocurarine). La conséquence la plus grave serait une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'apnée. En cas de chirurgie planifiée, on recommande donc d'interrompre l'administration des comprimés de métolazone trois jours auparavant.

Digitaliques : Voir la section MISES EN GARDE.

Antigoutteux : Voir la section MISES EN GARDE. On peut être amené à adapter la posologie de l'antigoutteux pour maîtriser l'hyperuricémie et la goutte.

Furosémide et autres diurétiques de l'anse : Voir la section MISES EN GARDE. Une déperdition hydro-électrolytique anormalement importante ou prolongée peut survenir.

Insuline et autres antidiabétiques oraux : Un ajustement posologique peut être nécessaire. Voir la section PRÉCAUTIONS.

Lithium : Voir la section MISES EN GARDE.

Méthénamine : L'alcalinisation de l'urine par la métolazone peut réduire l'efficacité de cet agent.

Salicylés et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : Ces agents peuvent exercer des effets antagonistes sur l'action natriurétique, diurétique et antihypertensive de la métolazone. Les patients qui prennent ces médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Sympathomimétiques : Ces médicaments peuvent diminuer l'action antihypertensive de la métolazone. La métolazone peut atténuer la réactivité artérielle à la noradrénaline, mais cet effet est toutefois insuffisant pour nuire à l'efficacité thérapeutique du vasopresseur.

Administration à la femme enceinte : Comme la métolazone traverse la barrière placentaire et qu'on en retrouve la présence dans le sang du cordon ombilical, on doit soupeser les bienfaits escomptés du traitement chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et les risques éventuels pour le fœtus. Ceux-ci comprennent l'ictère foetal ou néonatal, la thrombocytopenie et, éventuellement, d'autres effets indésirables observables chez l'adulte. Cependant, les études de tératogenèse effectuées chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène chez ces espèces.

Administration durant l'allaitement : La métolazone passe dans le lait maternel. Il est donc possible que ses effets s'exercent sur le nouveau-né. Si l'administration de métolazone est indispensable au traitement d'une mère qui allaite, celle-ci devrait cesser d'allaiter.

Administration chez l'enfant : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de la métolazone chez l'enfant, de sorte qu'on ne peut en recommander l'usage chez cette population.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La liste ci-dessous regroupe, par système et par ordre décroissant de gravité, les effets indésirables rapportés, certains à une seule reprise et d'autres en de rares occasions.

Appareil cardiovasculaire : douleurs et gêne thoraciques, hypotension orthostatique, déplétion excessive du volume plasmatique, hémococoncentration, thrombose veineuse et palpitations.

Système nerveux central et périphérique : syncope, neuropathie, vertiges, paresthésies, dépression psychotique, impuissance, étourdissements ou sensations ébrieuses, somnolence, fatigue, faiblesse, agitation (pouvant parfois causer de l'insomnie) et céphalées.

Peau et système immunitaire : angéite nécrosante (vasculite nécrosante), purpura, dermatite (photosensibilité), urticaire et éruptions cutanées.

Appareil digestif : hépatite, ictère cholestatique intrahépatique, pancréatite, vomissements, nausées, troubles épigastriques, diarrhée, constipation, anorexie et ballonnements.

Système sanguin : anémie hypoplasique-aplasique, agranulocytose et leucopénie.

Métabolisme : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, hypochlorémie, alcalose hypochlorémique, hyperglycémie, glycosurie, hausse de l'azote uréique du sang ou de la créatinine et hypophosphatémie (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Appareil locomoteur : arthralgies, crises aiguës de goutte, crampes ou spasmes musculaires.

Divers : vue brouillée passagère et frissons.

En outre, bien qu'ils n'aient encore jamais été signalés à la suite de l'administration de ZAROXOLYN, on a rapporté les effets suivants consécutivement à l'administration de diurétiques antihypertenseurs similaires : goût amer, sécheresse de la bouche, sialadénite, xanthopsie, détresse respiratoire (y compris la pneumopathie inflammatoire), thrombocytopénie et réactions anaphylactiques. On doit donc considérer ces réactions comme possibles à la suite d'un traitement par ZAROXOLYN.

Lorsque des effets indésirables modérés ou graves surviennent, on doit réduire la dose de métolazone ou cesser le traitement par ZAROXOLYN.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

**Signes et symptômes** : Ils comprennent : hypotension orthostatique, étourdissements, somnolence, syncope, diurèse s'accompagnant de perturbations électrolytiques, hémococoncentration et anomalies hémodynamiques secondaires à une déplétion du volume plasmatique. Dans certains cas, une détresse respiratoire peut se produire. L'administration de fortes doses peut entraîner une léthargie de degré variable pouvant dégénérer en coma en quelques heures. On peut également observer une irritation des voies gastro-intestinales et une hypermotilité. On a relevé une hausse temporaire de l'azote uréique du sang, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

**Traitement** : En l'absence d'antidote spécifique, on recommande de provoquer immédiatement le vomissement ou de procéder à un lavage d'estomac en prenant toutes les précautions nécessaires contre l'aspiration du contenu gastrique, en particulier chez les patients stuporeux ou comateux. Il est peu probable que la dialyse soit utile. On doit mettre en œuvre les mesures de soutien requises pour maintenir l'hydratation, l'équilibre électrolytique, la respiration et les fonctions cardio-respiratoire et rénale du patient.

Une surveillance étroite des dosages sériques des électrolytes, de même que des fonctions cardiovasculaire et rénale s'impose.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Le traitement par ZAROXOLYN (métolazone) doit être individualisé selon l'indication et la réponse thérapeutique. On recommande d'administrer le médicament en une seule prise quotidienne. On doit ajuster la dose pour obtenir l'effet thérapeutique recherché, puis pour déterminer la plus petite dose permettant de maintenir cet effet.

**Posologies recommandées** :

### **Oedème**

Œdème secondaire à une insuffisance cardiaque : de 5 mg à 10 mg, 1 fois par jour

Œdème secondaire à une affection rénale : de 5 mg à 20 mg, 1 fois par jour

**Traitement des états œdémateux** : Le délai d'action après l'administration de la première dose est variable; la diurèse et l'excrétion du chlorure de sodium débutent en général dans l'heure qui suit et persistent entre 12 et 24 heures selon la dose administrée. Une fois qu'on a obtenu l'effet thérapeutique recherché, on tentera dans la mesure du possible de réduire la dose. La dose quotidienne dépend de la gravité de l'état du patient et de sa réponse au traitement, de même que de l'apport en sodium. Toute décision de modifier la dose quotidienne doit s'appuyer sur les résultats d'un examen clinique approfondi et sur des dosages de laboratoire. Si l'administration de ZAROXOLYN s'inscrit dans le cadre d'un traitement concomitant avec d'autres diurétiques ou antihypertenseurs, on devra adapter la posologie avec encore plus de précision. Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive et qui ont tendance à souffrir de dyspnée nocturne paroxystique, on recommande habituellement de prescrire une dose située dans le haut de la gamme posologique pour assurer le maintien de la diurèse et de l'excrétion du chlorure de sodium durant une période complète de 24 heures.



Hypertension :

Hypertension légère ou modérée : de 2,5 mg à 5 mg, 1 fois par jour

Traitement de l'hypertension :

Le délai d'action après l'administration de la première dose de ZAROXOLYN dans le traitement de l'hypertension peut varier de 3 à 4 jours, à 3 à 6 semaines. Les doses doivent être ajustées à intervalles réguliers pour obtenir un effet thérapeutique maximal.

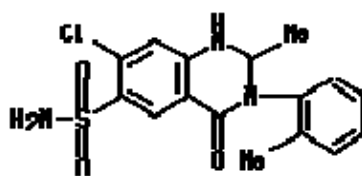
**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE**

Marque de commerce : ZAROXOLYN

Dénomination commune : métolazone

Dénomination chimique : 7-chloro-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$

Masse moléculaire : 365,83

Description : poudre blanche cristalline

Solubilité :  
 dans l'eau (g/mL) :  $2,4 \times 10^{-5}$ , 25 °C  
 dans l'éthanol à 95 % (g/mL) :  $9 \times 10^{-3}$ , 25 °C  
 dans le sérum (g/mL) :  $4,2 \times 10^{-5}$ , 37 °C

Constante de dissociation : 9,7

Point de fusion : 253 – 259 °C

Composition : chaque comprimé ZAROXOLYN à 2,5 mg contient 2,5 mg de métolazone comme ingrédient actif.

Stabilité et conservation :

Conserver ZAROXOLYN (métolazone) à la température ambiante et à l'abri de la lumière. ZAROXOLYN doit être fourni dans des flacons hermétiques et opaques.

**PRÉSENTATION :**

ZAROXOLYN (métolazone) 2,5 mg est un comprimé rose, légèrement biconvexe, marqué de son dosage d'un côté et « ZAROXOLYN » de l'autre et contient 2,5 mg de métolazone. Les comprimés sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité de 100 unités.

**Ingrédients non médicinaux :** cellulose microcristalline, D&C rouge #33 sur substrat d'aluminium et stéarate de magnésium. Sans alcool, gluten, lactose, parabènes, sucrose ni tartrazine.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacodynamie chez l'animal

L'augmentation de l'excrétion du chlorure de sodium et de la diurèse est l'effet pharmacologique prédominant de la métolazone chez l'animal. Cet effet a été démontré chez le rat et chez le chien et témoigne de la modification du mécanisme de réabsorption des électrolytes au niveau du tubule rénal. Le mode d'excrétion de l'eau et des électrolytes semble similaire à celui de certains diurétiques thiazidiques. À l'issue d'études portant sur des rats rendus expérimentalement hypertendus par l'administration d'une solution saline d'acétate de désoxycorticostérone, on a également pu démontrer que la métolazone est un antihypertenseur efficace. La métolazone a en effet diminué l'hypertension et son administration préalable a permis de l'inhiber.

### Effets rénaux

La métolazone modifie le mécanisme de réabsorption des électrolytes au niveau du tubule rénal et agit principalement en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du site de dilution cortical du tube distal ainsi qu'au niveau du tube contourné proximal. Les ions sodium et chlorure sont excrétés dans des proportions à peu près égales. La métolazone peut également provoquer une augmentation importante de l'excrétion du potassium, suffisante pour provoquer une hypokaliémie. L'inhibition de la réabsorption du sodium fait en sorte d'augmenter la concentration de ce cation au niveau du tube distal du néphron et de créer un milieu plus favorable aux échanges.

La métolazone entraîne une diminution de la clairance de l'eau libre chez l'humain et chez l'animal. À la suite de l'administration intraveineuse de métolazone à des doses pouvant atteindre 1 mg/kg à des chiens hydratés, on a observé une diminution de la clairance de l'eau libre, une augmentation marquée de la réabsorption de l'eau libre du soluté, tandis que la clairance de la créatinine et du PAH (acide para-aminohippurique) n'a pas changé de façon significative. La clairance de l'eau libre est fonction de la réabsorption du sodium dans la portion corticale de la branche ascendante de l'anse de Henle ou du début du tube contourné distal. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une diminution de la clairance de l'eau libre et une augmentation du débit urinaire, ce qui vient confirmer que la métolazone agit au niveau du tube distal.

Outre ce site d'action principal au niveau du site de dilution cortical du tube distal, des études sur la clairance avec microponctions réalisées chez le chien ont permis de prouver l'existence d'un second site d'action dans le tube proximal. Chez l'humain, on a déduit l'existence d'un site d'action proximal à partir des mesures de l'excrétion du magnésium, du phosphate et du bicarbonate dans l'urine de sujets hydratés et hypotendus, et par une hausse marquée de la fraction d'excrétion du sodium et par une excrétion accrue des ions phosphate et magnésium chez des sujets présentant un taux de filtration glomérulaire gravement altéré.

La métolazone exerce une certaine action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, et probablement très peu marquée sur le transport des bicarbonates par le rein. On a observé cette inhibition *in vitro*, uniquement à de fortes concentrations, de sorte que son rôle dans l'action diurétique du médicament devrait être minime, voire nul. Les effets rénaux du médicament sont pratiquement indépendants de la modification de l'équilibre acido-basique. Des chiens mis en état d'acidose ou d'alcalose par l'administration orale respective de chlorure d'ammonium ou de bicarbonate de sodium, ont réagi à l'administration intraveineuse de métolazone. L'excrétion urinaire du sodium, du potassium et du chlorure est accrue.

La métolazone ne diminue pas de façon cliniquement appréciable le taux de filtration glomérulaire chez l'humain, bien que chez l'animal les effets se soient révélés variables dans différentes conditions expérimentales.

Le médicament exerce ses effets diurétiques et natriurétiques à la fois chez le rat normal et chez le rat soumis à une surrénalectomie, ce qui permet de déduire que son action ne relève pas de l'inhibition de l'aldostérone.

### Pharmacocinétique

Des études réalisées auprès de plusieurs espèces animales indiquent que la métolazone est absorbée rapidement et que ses effets diurétiques se manifestent dans la première heure. L'absorption est proportionnelle à la dose pour les doses administrées par voie orale allant jusqu'à 50 mg/kg; l'effet maximal est atteint dans les 3 à 6 heures qui suivent l'administration orale.

Chez le rat, le chien et le singe, 95 % d'une dose de métolazone administrée par voie orale se retrouvent en l'espace de 48 heures dans l'urine et les fèces; environ 50 % de la dose administrée se retrouvent sous forme inchangée.

Les études pratiquées chez le rat ont permis d'établir que la métolazone se distribue principalement dans les tissus mous; on ne la retrouve pratiquement pas, voire pas du tout, dans les os, les nerfs, l'encéphale, ou les yeux. La métolazone traverse facilement la barrière placentaire et parvient au fœtus; elle se retrouve aussi dans le lait des femelles qui allaitent.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

L'administration d'une dose orale unique de métolazone de 10 g/kg n'a pas été létale chez le rat, pas plus que celle de 5 g/kg par voie intrapéritonéale chez la souris. Les effets aigus chez les espèces animales sensibles se soldent notamment par un déséquilibre électrolytique.

L'administration d'une forte dose unique (de 100 à 200 mg/kg) de métolazone par voie intrapéritonéale à des rats a causé une hyperglycémie, une baisse du glycogène hépatique et une augmentation des acides gras libres dans le plasma. La surrénalectomie, la néphrectomie ou l'administration préalable d'antiadrénergiques alpha ou bêta a considérablement réduit cette hyperglycémie, ce qui suggère l'intervention d'un mécanisme adrénérique (possiblement le stress), en plus d'un mécanisme rénal.

### Toxicité chronique

Des doses quotidiennes allant jusqu'à 50 mg/kg par voie orale administrées durant 1 an n'ont pas entraîné d'effets toxiques notables chez le rat, le chien et le singe. Chez certains chiens, on a observé une légère hypokaliémie assortie d'une élévation peu prononcée de l'azote uréique du sang. Dans la majorité de ces cas, les anomalies se sont corrigées et les valeurs étaient presque revenues à la normale avant la fin de l'étude alors que les animaux étaient encore traités.

### Carcinogénicité

Les études de longue durée chez les animaux n'ont mis en évidence aucun effet cancérogène de la métolazone. Les souris et les rats qui ont reçu ce médicament durant une période allant de 18 mois à 2 ans à des doses de 2, de 10 et de 50 mg/kg par gavage n'ont pas subi d'augmentation du nombre de tumeurs; cependant, les analyses histologiques pratiquées chez un nombre restreint d'animaux et le faible taux de survie des souris limitent la portée des conclusions de ces études.

### Mutagénicité

L'étude de mutagénicité réalisée avec les souches TA1535, TA97, TA98, TA100 et TA102 de *Salmonella typhimurium* comme témoins à des concentrations de métolazone de 100 à 10 000 µg/plaque n'a révélé aucun pouvoir mutagène.

### Reproduction et tératologie

Les études de tératologie et les études sur la capacité de reproduction effectuées chez la souris, le rat et le lapin (y compris une étude portant sur 3 générations de rats) avec des doses orales allant de 0,2 à 50 mg/kg n'ont fait ressortir aucun effet tératogène. Des études de reproduction chez la souris et le rat n'ont pas révélé d'altération de la capacité de reproduction chez la souris. Cependant, chez le rat, on a noté un plus grand nombre de foyers de résorption chez les femelles non traitées qui s'étaient accouplées avec des mâles appartenant au groupe de dose de 50 mg/kg au cours d'une étude dans laquelle des mâles avaient reçu par voie orale de la métolazone à des doses de 2, de 10 et de 50 mg/kg durant 127 jours avant l'accouplement. Par ailleurs, chez les femelles accouplées avec les mâles appartenant aux groupes de dose de 10 et de 50 mg/kg, on a noté une réduction du taux de gravidité et du poids foetal.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Belair EJ. The renal pharmacology of metolazone 2-methyl-3-o-tolyl-6-sulfamyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazoline. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1971; 2:98-177.
2. Cangiano JL, Campos JA, Trevino A, et al. The effects of metolazone in the long-term treatment of essential hypertension. *Curr Ther Res* 1974;16:778-785.
3. Fernandez PC, Puschett JB. Proximal tubular actions of metolazone and chlorothiazide. *Am J Physiol* 1973;225:954-961.
4. Materson BJ. Diuretic dose-response relationships. *Mod Med* 1988;56:47-52.
5. Miller RP, Woodworth JR, Graves DA, et al. Comparison of three formulations of metolazone: Bioavailability and pharmacologic effects. *Curr Ther Res* 1988;43(6):1133-1142.
6. Moser M. Low-dose diuretic therapy for hypertension. *Clin Ther* 1986;8(5):554-562.
7. Puschett JB. Clinical pharmacology of metolazone. *Mod Med* 1988;56:53-61.
8. Schoenberger JA. Diuretic strategy in the management of hypertension. A 10 year review of clinical experience with metolazone. *Health Sci Rev* 1982;1:1-53.
9. Shetty BV, Campanella LA, Thomas TL, et al. Synthesis and activity of some 3-aryl-and 3-aralkyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-6-quinazolinesulfonamides. *J Med Chem* 1970;13:886-895.
10. Webster J. Interaction of NSAIDs with diuretics and  $\beta$ -blockers. Mechanism and clinical implications. *Drugs* 1985;30:32-41.