

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^PZAROXOLYN®

Comprimés de métolazone

Comprimés dosés à 2,5 mg

USP

Diurétique – Antihypertenseur

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto, ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1974

Date de révision :
11 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 265721

version s-a 3.1 datée du 15 février 2023

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

01/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	11

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	18
15	MICROBIOLOGIE	18
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	18
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZAROXOLYN (comprimés de 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.
- maîtriser l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée, en monothérapie ou en traitement d'association avec des antihypertenseurs d'autres classes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ZAROXOLYN dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les patients âgés doivent être traités avec prudence, en commençant généralement par la dose la plus faible, en raison de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans ce groupe d'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

ZAROXOLYN est contre-indiqué chez les patients :

- atteints d'anurie;
- qui présentent un coma ou un précoma hépatique;
- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par ZAROXOLYN 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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Œdème

La dose recommandée de ZAROXOLYN est de 5 à 10 mg une fois par jour pour le traitement de

l'œdème secondaire à une insuffisance cardiaque et de 20 mg une fois par jour pour le traitement de l'œdème secondaire à une maladie rénale.

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

La dose recommandée de ZAROXOLYN est de 2,5 à 5 mg une fois par jour pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

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.

Arrêt du traitement

Si des symptômes évocateurs d'un déséquilibre électrolytique grave apparaissent rapidement, il faut cesser l'emploi du médicament et appliquer des mesures de soutien sans tarder.

En cas d'aggravation de l'azotémie et d'une oligurie durant le traitement de patients atteints d'une maladie rénale grave, il faut mettre fin à l'administration de la métolazone.

4.3 Administration

Il faut utiliser ZAROXOLYN conformément aux directives du professionnel de la santé.

4.5 Dose oubliée

Aviser le patient de prendre la prochaine dose de ZAROXOLYN au moment prévu, et de ne pas doubler la dose pour compenser son oubli.

5 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 2,5 mg	Cellulose microcristalline, D&C rouge #33 sur substrat d'aluminium et stéarate de magnésium.

ZAROXOLYN 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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.

Endocrinien/métabolisme

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.

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.

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. La décision de reprendre le traitement avec un agent de cette classe devra être soigneusement soupesée.

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. 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.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'administration de ZAROXOLYN 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.

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

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.).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Immunitaire

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

Surveillance et tests 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ophthalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés aux diurétiques de type thiazidiques :

Les diurétiques de type thiazidique peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes de ces manifestations, qui comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines qui suivent l'amorce du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut rendre aveugle.

La première chose à faire est d'interrompre l'administration du diurétique le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager un traitement médical prompt ou une intervention chirurgicale rapide si la pression intraoculaire demeure non maîtrisée. Parmi les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu, on compte les antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

La métolazone n'a pas été associée à la survenue de troubles oculaires. Cependant, comme la structure chimique de ZAROXOLYN s'apparente à celle de la chlorthalidone et de l'indapamide, le risque d'épanchement choroïdien, de myopie aiguë et de glaucome à angle fermé aigu lié à ZAROXOLYN ne peut être écarté.

Rénal

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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Peau

On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique chez des patients prenant des sulfamides comme la métolazone (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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 fœtal ou néonatal, la thrombocytopénie et, éventuellement, d'autres effets indésirables observables chez l'adulte. Cependant, les études de tératogénèse effectuées chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène chez ces espèces.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

D'après les données examinées par Santé Canada, on'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.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés doivent être traités avec prudence, en commençant généralement par la dose la plus faible, en raison de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans ce groupe d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Troubles des systèmes 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.

Troubles cutanés/hypersensibilité : angéite nécrosante (vasculite nécrosante), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, purpura, dermatite (photosensibilité), urticaire et éruptions cutanées.

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

Troubles hématologiques : anémie hypoplasique-aplasique, agranulocytose et leucopénie.

Troubles métaboliques : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, hypochlorémie, alcalose hypochlorémique, hyperglycémie, glycosurie, hausse de l'azote uréique du sang ou de la créatinine et hypophosphatémie (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles de l'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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles oculaires : des cas d'épanchement choroïdien, de myopie aiguë et de glaucome à angle fermé aigu ont été signalés (à une fréquence inconnue) avec l'emploi de diurétiques thiazidiques/de type thiazidique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool, barbituriques et narcotiques : le risque d'hypotension orthostatique peut être amplifié par la consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	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. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Corticothérapie et traitement par l'ACTH	T	Risque accru d'effets indésirables	Ces traitements peuvent accroître le risque d'hypokaliémie et augmenter la rétention hydrique et sodique.
Curarisants	T	Risque accru d'effets indésirables	L'hypokaliémie consécutive à l'administration de diurétiques peut accentuer les effets bloquants neuromusculaires des curarisants. 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.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Digitaliques	T	Risque accru d'effets indésirables	Les patients qui sont traités par des digitaliques ou qui présentent, ou ont déjà présenté, une arythmie ventriculaire sont particulièrement vulnérables à l'hypokaliémie et courent un risque accru d'arythmie dangereuse ou mortelle. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antigoutteux	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. 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	T	Risque accru d'effets indésirables	Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Une déperdition hydro-électrolytique anormalement importante ou prolongée peut survenir.
Insuline et autres antidiabétiques oraux	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	Un ajustement posologique peut être nécessaire. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Lithium	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	Les concentrations sériques de lithium peuvent augmenter.
Méthénamine	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	L'alcalinisation de l'urine par la métolazone peut réduire l'efficacité de cet agent.
Salicylés et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	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.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Sympathomimétiques	T	Perturbation de l'effet de la métolazone	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.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ZAROXOLYN 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 hydropéniques, 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.

10.3 Pharmacocinétique

La métolazone est absorbée rapidement. Le tableau suivant montre les différences entre les paramètres pharmacocinétiques de ZAROXOLYN et ceux de MYKROX (un autre produit renfermant de la métolazone) :

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de la métolazone*

Préparation	ASC _{0-48 h} (ng.h/mL)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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 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.

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ZAROXOLYN à la température ambiante (15 to 30 °C) et à l'abri de la lumière. ZAROXOLYN doit être fourni dans des flacons hermétiques et opaques.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

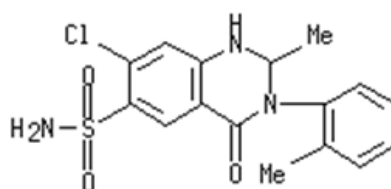
Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	métolazone
Nom chimique :	7-chloro-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide
Formule moléculaire :	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	365,83
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	poudre de couleur blanche à blanc cassé cristalline
Solubilité :	dans l'eau (g/mL) : 2,4 x 10 ⁻⁵ , 25 °C dans l'éthanol à 95 % (g/mL) : 9 x 10 ⁻³ , 25 °C dans le sérum (g/mL) : 4,2 x 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune information clinique n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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.

Cancérogénicité :

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.

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

ZAROXOLYN

Comprimés de métolazone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZAROXOLYN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZAROXOLYN**.

Pour quoi ZAROXOLYN est-il utilisé?

ZAROXOLYN est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'enflure due à un excès de liquides corporels associé à certaines maladies cardiaques et rénales;
- traiter l'hypertension artérielle (« haute pression »); il peut être employé seul ou avec d'autres médicaments.

Comment ZAROXOLYN agit-il?

ZAROXOLYN est une sorte de diurétique. Il augmente la quantité d'urine produite par votre organisme afin de lui permettre de se débarrasser de son excédent de liquide. Cela aide à réduire l'enflure et à abaisser la tension artérielle.

Quels sont les ingrédients dans ZAROXOLYN?

Ingrédient médicinal : métolazone
Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, D&C rouge #33 sur substrat d'aluminium et stéarate de magnésium.

ZAROXOLYN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 2,5 mg

Ne prenez pas ZAROXOLYN si :

- Vous produisez de l'urine en faible quantité (anurie);
- Vous souffrez d'une maladie grave du foie qui a des répercussions sur le fonctionnement de votre cerveau (coma ou précoma hépatique);
- Vous êtes allergique à la métolazone.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZAROXOLYN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes atteint de diabète.
- [Si vous êtes atteint de goutte ou que vous en avez déjà été atteint.
- Si vous êtes atteint d'une maladie grave du foie.
- Si vous êtes atteint d'une maladie rénale ou que vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes atteint de lupus érythémateux disséminé.
- Si vous souffrez d'une carence en potassium.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Examens médicaux : Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines durant votre traitement par ZAROXOLYN afin de vérifier :

- votre taux de potassium
- votre taux d'azote uréique
- votre taux d'acide urique
- votre taux de glucose

Troubles oculaires

Les diurétiques comme ZAROXOLYN peuvent entraîner des troubles oculaires soudains, parmi lesquels :

- Un épanchement choroïdien, c'est-à-dire une accumulation anormale de liquide dans l'œil qui pourrait entraîner des changements de la vision.
- La soudaine apparition d'une myopie ou d'une vision trouble.
- Un glaucome, c'est-à-dire une augmentation de la pression dans les yeux et des douleurs oculaires. S'il n'est pas traité, le glaucome peut rendre aveugle.

Si vous constatez des changements de votre vision, arrêtez de prendre ZAROXOLYN et consultez un médecin. Ces troubles oculaires sont liés à l'utilisation de ZAROXOLYN et peuvent apparaître dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZAROXOLYN :

- Alcool, barbituriques (somnifères) ou narcotiques (médicaments contre les douleurs aiguës)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (antihypertenseurs)
- Corticostéroïdes
- Relaxants musculaires (médicaments curarisants)
- Digitaliques
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte

- Autres médicaments utilisés pour traiter l'enflure, comme le furosémide et d'autres diurétiques de l'anse
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline et les antidiabétiques oraux
- Lithium, un antidépresseur
- Méthénamine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections urinaires
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation (salicylés et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS])
- Médicaments appelés *sympathomimétiques*

Comment prendre ZAROXOLYN :

- Prenez ZAROXOLYN conformément aux directives de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Enflure causée par une insuffisance cardiaque : entre 5 et 10 mg une fois par jour

Enflure causée par une maladie rénale : entre 5 et 20 mg une fois par jour

Hypertension artérielle : entre 2,5 et 5 mg une fois par jour

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZAROXOLYN, 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 oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZAROXOLYN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZAROXOLYN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Étourdissements ou vertiges
- Somnolence
- Fatigue
- Faiblesse
- Impuissance (incapacité d'avoir une érection)
- Agitation (entraînant parfois de l'insomnie)
- Maux de tête
- Frissons
- Nausées
- Vomissements
- Douleur dans le haut de l'abdomen

- Ballonnements
- Diarrhée
- Constipation
- Douleur dans les articulations
- Crampes ou spasmes musculaires
- Sensation de brûlure ou picotements dans les mains, les bras, les pieds ou les jambes

ZAROXOLYN peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand prescrire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / 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	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, essoufflement, battements cardiaques rapides ou irréguliers			x
Anorexie (un type de trouble alimentaire) : perte d'appétit, ne pas manger même lorsqu'on a faim, perte de poids rapide ou importante		x	
Douleurs et gêne thoraciques			x
Dépression s'accompagnant de symptômes de psychose, comme des hallucinations (sensation de tristesse permanente) : difficulté à dormir ou excès de sommeil, variation de l'appétit ou du poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, de détresse ou de désespoir, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido et pensées relatives à la mort ou au suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, cet état pourrait s'aggraver.		x	
Déshydratation (sécheresse de la bouche, soif excessive) : soif, maux de tête, perte d'appétit, sensation de fatigue et de faiblesse, absence de sueur, baisse de la tension		x	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / 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	
artérielle, diminution de la production d'urine, urines jaune foncé			
Déséquilibre électrolytique (faible taux de potassium ou de sodium dans le sang) : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers			x
Troubles oculaires : - Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans les yeux) : taches aveugles, douleur aux yeux, vision trouble - Apparition soudaine d'une myopie ou d'une vision trouble - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux et douleurs oculaires		x	
Évanouissements			x
Goutte : rougeur, sensibilité, chaleur ou enflure dans les articulations, fièvre, sensation de malaise général, rythme cardiaque rapide		x	
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à se concentrer, jaunissement de la peau		x	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, sécheresse de la peau, maux de tête, vision trouble et fatigue		x	
Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang) : douleur ou raideur dans les articulations, gonflement des articulations, douleur ou courbatures dans le bas		x	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / 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	
du dos, le flanc, l'abdomen ou l'aîne, nausées			
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout)		x	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		x	
Vascularite nécrosante (inflammation des vaisseaux sanguins sous la peau ou d'autres tissus) : frissons, fièvre, changement de coloration de la peau		x	
Neuropathie (lésions/douleur touchant les nerfs): faiblesse musculaire, crampes, soubresauts, perte de sensation dans certaines parties du corps		x	
Palpitations : battements cardiaques irréguliers, rapides, sautés ou plus forts que d'habitude			x
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		x	
Troubles de la peau - Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons, sécheresse et rougeur de la peau lors de l'exposition au soleil		x	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / 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	
- Purpura (saignement sous la peau) : ecchymoses (bleus), taches ou plaques violacées sur la peau - Urticaire (éruption cutanée) : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons			
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / nécrolyse épidermique toxique (NET) (éruptions cutanées graves) : rougeur, boursouffure et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, s'accompagnant de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'une enflure des ganglions			x
Thrombose veineuse (caillot sanguin dans une veine) : enflure et douleur dans une partie du corps, habituellement les jambes			x
Vertiges (sensation de tournoiement)		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conserver à température ambiante (15 to 30 °C) à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de ZAROXOLYN :

- 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>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision :
11 janvier 2023