

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

METHAZOLAMIDE

Comprimés de méthazolamide USP

50 mg

INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Traitement hypotonisant de la pression intraoculaire

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

**DATE DE RÉVISION :
1^{er} juillet 2010**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

METHAZOLAMIDE

Comprimés de méthazolamide USP

50 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Traitement hypotonisant de la pression intraoculaire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le méthazolamide est un inhibiteur puissant de l'enzyme appelée « anhydrase carbonique ».

L'administration orale du médicament inhibe l'anhydrase carbonique oculaire, ce qui réduit la formation de l'humeur aqueuse et la pression intraoculaire. Le début de la baisse de la pression intraoculaire survient autour de 2 à 4 heures après l'administration, avec un effet maximal autour de 6 à 8 heures. L'effet dure entre 10 et 18 heures.

Le méthazolamide présente une absorption plus lente par le tube digestif et une élimination plus lente du plasma que l'acétazolamide. Le méthazolamide est diffusé dans l'ensemble de l'organisme et peut être testé dans le plasma sanguin, le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse de l'œil, les globules rouges, la bile et les liquides extracellulaires.

Le métabolisme du méthazolamide est pour l'instant mal caractérisé.

Le méthazolamide est un dérivé des sulfamides, mais il ne présente pas de propriétés antimicrobiennes cliniquement significatives. Bien que sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien soit élevée, il n'est pas considéré comme un antiépileptique efficace.

Le méthazolamide présente un léger effet diurétique transitoire. Le médicament n'est pas destiné à une utilisation en tant que diurétique. Les taux sériques de sodium, potassium et chlorure présentent une altération minime et reviennent aux taux d'avant le traitement après une administration quotidienne pendant 3 ou 4 jours. L'inhibition de la réabsorption rénale des bicarbonates produit une alcalinisation des urines. Les bicarbonates plasmatiques présentent une baisse temporaire, et une acidose métabolique relative et transitoire peut survenir en raison d'un déséquilibre dans le transport du CO₂ par les globules rouges. L'équilibre est rapidement rétabli par l'initiation de mécanismes de compensation. L'excrétion de l'acide citrique urinaire et de l'acide urique est réduite de jusqu'à 40 %. L'effet sur l'excrétion de l'acide citrique est moindre que celui attribué à l'acétazolamide et varie en fonction du débit urinaire.

Études comparatives de biodisponibilité – METHAZOLAMIDE (méthazolamide) p/r à Neptazane®

Une étude comparative de biodisponibilité a été réalisée chez des volontaires humains sains. Le taux et l'ampleur de l'absorption du méthazolamide ont été mesurés et comparés après l'administration orale à jeun d'une dose unique de 1 × 50 mg comprimé de METHAZOLAMIDE (méthazolamide) ou de Neptazane® (méthazolamide). Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité Méthazolamide (Dose : 1 × 50 mg (à jeun) selon les données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	METHAZOLAMIDE	Neptazane®***	
ASC ₀₋₇₂ (mcg•h/mL)	577 584 (15)	598 602 (11)	96,5
ASC _i * (mcg•h/mL)	-- --	-- --	--
C _{max} (mcg/mL)	11,1 11,4 (23)	11,1 11,2 (14)	100,0
T _{max} (h)	-- 4,79 (93)	-- 4,28 (160)	--
t _{1/2} (h)*	-- --	-- --	--
* La détermination de l'ASC _i et de t _{1/2} n'est pas nécessaire étant donné que le méthazolamide est un médicament doté d'une longue demi-vie (> 24 heures).			
** Basé sur l'estimation des moindres carrés.			
*** Neptazane® est fabriqué par Wyeth-Ayerst Canada Inc., et a été acheté au Canada.			

INDICATIONS

Traitement adjuvant du glaucome chronique simple (à angle ouvert), du glaucome secondaire, et avant l'opération dans le glaucome aigu par fermeture de l'angle, quand un délai avant l'opération est souhaitable afin d'abaisser la pression intraoculaire.

CONTRE-INDICATIONS

Glaucome grave ou absolu, et glaucome par fermeture de l'angle chronique non congestif. L'utilité de son usage n'est pas confirmée dans le glaucome dû à des synéchies antérieures périphériques sévères ou dans le glaucome hémorragique.

Le méthazolamide est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance corticosurrénalienne, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou d'un déséquilibre électrolytique tel que l'acidose hyperchlorémique, et d'hyponatrémie et hypokaliémie de déplétion.

MISES EN GARDE

Grossesse

Des études chez le rat ont montré des effets tératogènes (anomalies du squelette) à des doses élevées. Il n'existe aucune preuve que ces effets soient transposables chez l'humain, et aucune malformation fœtale n'a été signalée. Toutefois, le méthazolamide ne doit pas être utilisé chez les femmes aptes à procréer ou enceintes, en particulier au cours du premier trimestre, à moins que les bienfaits attendus pour le contrôle du glaucome ne surpassent les effets indésirables potentiels.

PRÉCAUTIONS

L'excrétion du potassium est initialement accrue en cas d'administration de méthazolamide, et chez des patients atteints de cirrhose ou d'insuffisance hépatique, cela risque d'entraîner un coma hépatique. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients sous traitement stéroïdien, en raison du potentiel d'état hypokaliémique.

Un apport adapté et équilibré en électrolytes est essentiel chez tous les patients souffrant d'une affection clinique concomitante risquant de provoquer un déséquilibre électrolytique.

Le potentiel d'accumulation médicamenteuse et de manifestations toxiques est présent chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients souffrant de pneumopathie obstructive ou d'emphysème avec ventilation alvéolaire potentiellement détériorée, le méthazolamide, qui risque de provoquer ou d'aggraver une acidose, doit être utilisé avec précaution.

L'administration systémique d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de diabète sucré en raison du risque d'hyperglycémie et de glycosurie.

EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des réactions indésirables au méthazolamide se sont avérées d'intensité relativement légère, et ont disparu dès le retrait du médicament ou l'ajustement posologique. Ces réactions sont les suivantes : anorexie, nausées, vomissements, malaise, fatigue ou somnolence, maux de tête, vertige, confusion mentale, dépression. Il existe une possibilité de paresthésie des doigts, des orteils, des mains ou des pieds et, à l'occasion, au niveau de la jonction muco-cutanée des lèvres, de la bouche et de l'anus. Une réduction de dose peut être nécessaire chez les patients ressentant une paresthésie après utilisation du méthazolamide. De rares cas de photosensibilité ont été signalés.

Des réactions indésirables communes à tous les dérivés des sulfamides sont susceptibles de survenir : anaphylaxie, fièvre, éruption cutanée (y compris l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse toxique), cristallurie, calculs rénaux.

Une dépression médullaire, un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique, une leucopénie, une pancytopénie et une agranulocytose sont susceptibles de survenir. Des déterminations hématologiques de référence puis régulières doivent être réalisées en cas de détection précoce de dyscrasies sanguines. Si des altérations significatives sont constatées

dans les paramètres de laboratoire, le médicament doit être arrêté et un traitement adapté mis en place.

POSOLOGIE

La posologie du méthazolamide doit être ajustée en fonction des besoins et de la réponse du patient. La dose thérapeutique efficace administrée sous forme de comprimés varie entre 50 et 100 mg 2 à 3 fois par jour. Le médicament peut être utilisé en concomitance avec des agents myotiques et osmotiques.

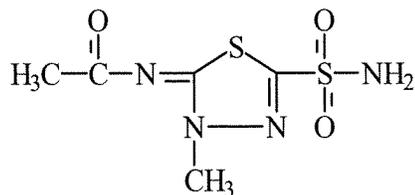
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/Dénomination commune : METHAZOLAMIDE

- Noms chimiques :
- 1) *N*-[5-(Aminosulfonyl)-3-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ylidène] acétamide.
 - 2) *N*-(4-Méthyl-2-sulfamoyl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline-5-ylidène) acétamide.
 - 3) 5-Acétylamino-4-méthyl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline-2-sulfonamide.

Formule de structure :



Formule moléculaire : $C_5H_8N_4O_3S_2$

Masse moléculaire : 236,28

Description : Le méthazolamide se présente sous forme de poudre cristalline blanche à légèrement jaune, non hygroscopique, avec une légère odeur, non poreuse et une surface extrêmement réduite. Il a été démontré que le point de fusion du méthazolamide se situait entre 205 et 206°C, et que sa seule température de pic exothermique était d'environ 213°C. Le pH d'une solution aqueuse de méthazolamide à 1 % est de 4,71, la pKa est de 7,30. Le méthazolamide est soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans l'acétone, et très légèrement soluble dans l'eau (0,999 g/l) et l'éthanol.

Composition

En plus du principe actif, le méthazolamide, chaque comprimé de METHAZOLAMIDE à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : méthylcellulose, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations de conservation

Conserver à température ambiante (15 à 30°C) dans des contenants hermétiques.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés de METHAZOLAMIDE à 50 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et à bords droits, marqué et gravé de la mention « MZ » au-dessus de « 50 » d'un côté, contient 50 mg de méthazolamide. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

Le méthazolamide est un inhibiteur puissant de l'enzyme appelée « anhydrase carbonique ». Généralement, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique réduisent la formation des ions hydrogène et bicarbonates issus du dioxyde de carbone et de l'eau par une inhibition non compétitive et réversible de l'enzyme anhydrase carbonique, ce qui réduit la disponibilité de ces ions pour leur transport actif dans les sécrétions. Le postulat a été mis que le méthazolamide réduit le transport de ces ions des cellules sécrétoires du corps ciliaire vers l'humeur aqueuse en formation, et qu'il diminue la sécrétion aqueuse par un effet osmotique localisé.

Le début de la baisse de la pression intraoculaire se produit aux alentours de 2 à 4 heures après l'administration orale du médicament, avec un effet maximal autour de 6 à 8 heures. L'effet dure entre 10 et 18 heures.

Le méthazolamide présente un effet diurétique léger et transitoire. Étant donné que l'effet est transitoire et de faible intensité, le médicament n'est pas destiné à être utilisé comme diurétique. L'inhibition de l'anhydrase carbonique et la réduction subséquente de la concentration en ions hydrogène dans les tubules rénaux entraîne une excrétion accrue de bicarbonates et dans une moindre mesure de sodium, de potassium et de chlorure. L'inhibition de la réabsorption rénale des bicarbonates produit une alcalinisation des urines. Les bicarbonates plasmatiques

présentent une baisse temporaire, et une acidose métabolique relative et transitoire peut survenir en raison d'un déséquilibre dans le transport du CO₂ par les globules rouges. L'équilibre est rapidement rétabli par l'initiation de mécanismes de compensation. Les taux sériques de sodium, potassium et chlorure présentent une altération minime et reviennent aux taux d'avant le traitement après une administration quotidienne pendant 3 ou 4 jours. La réabsorption de l'eau est réduite, et le volume urinaire augmente. L'excrétion urinaire d'ammoniac et l'acidité mesurable sont diminuées. L'excrétion d'acide citrique urinaire est réduite de 40 % pour des doses de 100 mg toutes les 8 heures, avec des variations dans le débit urinaire. Le débit d'acide urique a baissé de 36 % dans les 24 premières heures, et a ensuite présenté des variations. L'excrétion de calcium peut également augmenter, baisser légèrement ou demeurer inchangée. L'excrétion d'acide citrique et d'acide urique diminue et l'excrétion de lithium augmente. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont peu d'effet sur l'excrétion du magnésium ou des phosphates.

Le méthazolamide se diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Bien que sa concentration de liquide céphalo-rachidien soit élevée, et qu'il a été démontré que le méthazolamide était plus puissant que l'acétazolamide pour protéger les rats et les souris contre les convulsions provoquées par des électrochocs, il n'est pas considéré comme un antiépileptique efficace chez l'humain.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie systémique réduisent l'apport en iode de la glande thyroïde chez les patients présentant une hyperthyroïdie ou un fonctionnement normal de la thyroïde, mais pas chez les patients présentant une hypothyroïdie, mais les médicaments ne sont pas efficaces en tant qu'agents antithyroïdiens.

Le méthazolamide est un dérivé des sulfamides, mais il ne présente pas de propriétés antimicrobiennes cliniquement significatives. Le médicament n'est pas considéré comme bactéricide.

PHARMACOCINÉTIQUE

Plus de 95 % du méthazolamide dans le sang se lie fortement mais de manière réversible à l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Après une administration orale, le méthazolamide pénètre rapidement dans les érythrocytes et subit une capture importante par les globules rouges. Les concentrations en méthazolamide des érythrocytes dépassent largement celles mesurées dans le plasma. Le méthazolamide présente une proportionnalité par rapport à la dose dans les concentrations de sang total sur la plage de doses allant de 25 à 150 mg, et dans les concentrations de plasma sur la plage de doses allant de 100 à 150 mg. Les concentrations du médicament dans le plasma à des doses inférieures à 100 mg sont trop faibles pour produire des mesures fiables. À des doses plus faibles (entre 25 et 50 mg), le méthazolamide se lie selon sa quantité à l'isoenzyme CA-II de haute affinité de l'anhydrase carbonique, peu de médicament se trouvant alors disponible dans le plasma. À la dose de 100 mg, tous les sites de liaison de la CA-II sont saturés, et le médicament commence à se lier à l'isoenzyme CA-I. En raison de la faible affinité de la CA-I pour le méthazolamide, une partie du médicament se trouve disponible dans le volume plasmatique, et les concentrations plasmatiques augmentent en conséquence. À la dose de 300 mg, tous les sites de liaison des CA-II et CA-I sont potentiellement occupés, et davantage de méthazolamide se diffuse dans le plasma, entraînant une augmentation marquée des concentrations plasmatiques du médicament.

Une réduction de la pression intraoculaire est observable avec des concentrations plasmatiques de méthazolamide dans la plage 8-16 :M. Ces concentrations peuvent être atteintes avec une posologie de 50 à 100 mg toutes les 12 heures.

Les concentrations plasmatiques maximales sont observées 1 à 2 heures après l'administration. Dans le cadre d'une étude portant sur la pharmacocinétique de plusieurs doses, l'administration de 25, 50 et 100 mg BID a montré une relation linéaire entre le méthazolamide plasmatique et la dose de méthazolamide (c'est-à-dire que les C_{max} étaient de 2,5, 5,1 et 10,7 mcg/mL, et les ASC de 1 130, 2 571 et 5 418 mcg.min/mL, respectivement). Dans le cadre d'une étude impliquant 5 volontaires sains à jeun (dont les poids variaient de 50 à 80 kg), les valeurs moyennes de C_{max} et de T_{max} plasmatiques après une dose de 1,5 mg/kg (en utilisant un comprimé disponible dans le commerce) étaient de $4,00 \pm 1,45$ mcg/mL et de $3,0 \pm 0,63$ heures, respectivement. L'ASC_{0-∞} a été estimée à $97,2 \pm 30,6$ mcg/mL·h.

Le méthazolamide n'est pas une substance chirale, et aucun rapport n'indique qu'un polymorphisme génétique affecte sa pharmacocinétique.

Absorption

Le méthazolamide présente une absorption plus lente par le tube digestif et une élimination plus lente du plasma que l'acétazolamide, ce qui peut être lié au fait que son activité démarre plus tard et dure plus longtemps.

Le médicament traverse le placenta dans une mesure non déterminée. En outre, nous ignorons si le méthazolamide se diffuse dans le lait des femmes qui allaitent.

Métabolisme

Le métabolisme du méthazolamide est pour l'instant mal caractérisé. L'excrétion urinaire de médicament non transformé a été mesurée à 25 % (selon la clairance plasmatique et un recueil d'urine de 3-4 h), et à 60 % selon les concentrations sanguines.

Élimination

La demi-vie d'élimination du méthazolamide a été estimée à 126 ± 61 heures dans le sang total, mais de seulement $21,1 \pm 8,6$ heures dans le plasma. Pour cette raison, les estimations de la $T_{1/2}$ à partir de la concentration plasmatique constituent de mauvais indicateurs de la disponibilité du méthazolamide *in vivo*.

La clairance rénale représente 20 à 25 % de la clairance totale du médicament.

TOXICOLOGIE

Un important travail portant sur les puissants sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique chez l'embryon de poussin a montré que l'utilisation de l'acétazolamide, du dichlorphénamide et du méthazolamide à des doses de 0,5 à 2,0 mg administrées à 96 heures d'incubation produisait un raccourcissement de la mandibule supérieure du bec et une syndactylie chez les embryons de poussins. Le méthazolamide peut également provoquer des malformations du squelette chez les embryons de rats, un effet également constaté avec l'acétazolamide.

Aucune anomalie n'a été observée chez les embryons de lapines enceintes traitées à 20 fois la dose thérapeutique humaine de méthazolamide avant l'implantation. Les données sur le méthazolamide sont insuffisantes pour en tirer des conclusions sur les risques pour la

reproduction chez l'humain, toutefois la documentation concernant l'acétazolamide suggère que les anomalies constatées chez les volailles et les rongeurs ne sont pas présentes chez les primates, y compris l'humain.

La qualité et la quantité de données sur lesquelles sont basées les estimations du risque de tératogénicité sont très limitées. Il n'existe aucune preuve conclusive que les sulfamides, y compris le méthazolamide, sont tératogènes chez l'humain. L'ampleur du risque de tératogénicité pour un enfant né après une exposition ou pendant la gestation est indéterminé. Il est impossible d'exclure un faible risque, mais un risque élevé d'anomalies congénitales chez les enfants de femmes traitées par le méthazolamide pendant la grossesse est peu probable.

Dans le cadre d'un suivi de 1 400 grossesses exposées au méthazolamide dans les quatre premiers mois, aucune augmentation du nombre de malformations n'a été signalée. De plus, après quatre ans, aucune différence dans le QI n'a été constatée chez les enfants.

Tableau récapitulatif des données de toxicité aiguë pour le méthazolamide		
Espèce	Voie d'administration	DL₅₀/CL₅₀
Souris	Intrapéritonéale	2 420 mg/kg
Souris	Intraveineuse	> 1 g/kg

BIBLIOGRAPHIE

1. Methazolamide. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. (1998) Thirty-third edition, pages 1091-2.
2. Pradhan S, Wu AT, Lesko LJ, et. al. Bioavailability measurements of methazolamide in plasma, red blood cells and whole blood: implications for bioequivalence studies. *Int. J Pharmaceutics*. (1996) 138(2), pages 207-13.
3. Taft DR, Nordt S, Iyer GR, et. al. Blood disposition and urinary excretion kinetics of methazolamide following oral administration to human subjects. *Biopharm. Drug Dispos.* (1998) 19, pages 73-380.
4. Bayne WF, Tao FT, Rogers G, et. al. Time course and disposition of methazolamide in human plasma and red blood cells. *J. Pharm Sci.* (1981) 70(1), pages 75-81.
5. Wadgaonkar N, Mayer P, Teoh L, et. al. Pharmacokinetics of acetazolamide following twice daily dosing in fasted and non-fasted healthy volunteers for seven days. *Pharm. Res.* (1994) 11(10), Suppl. page S369.
6. Iyer G, Taft DR, Nordt S, et. al. Pharmacokinetics of methazolamide (MTZ) in human subjects following an oral dose. *Pharm Res.* (1995) 12(9), Suppl. page S391.
7. Methazolamide. RxList Monographs. (June 9, 2000).
8. Methazolamide. American Hospital Formulary Service®, Drug Information®. (2001) page 2691-2700.
9. Methazolamide. Physicians Desk Reference®, Generics. (1998) Fourth edition, page 1854.
10. Landauer W, Wakasugi NL. Teratological studies with sulfonamides. *J Embryol Exp Morphol.* (1968) 20, pages 261-284.
11. Linser PJ, Plunkett JA. A role for carbonic anydrase in early eye morphogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (1989) 30, pages 783-785.
12. Adams CE, Hay MF, Lutwak-Mann C. The action of various agents upon the rabbit embryo. *J Embryol Exp Morphol.* (1961) 9, pages 468-491.
13. *Journal of Medicinal Chemistry.* (1963) volume 6 (18, 351, 1975).
14. *Drugs in Japan (Ethical Drugs).* (1982) 6, 819.
15. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Mass. (1977).
16. Kato T, Kitagawa S. Production of congenital anomalies in fetuses of rats and mice with various sulfonamides. *Cong. Anom.* (1973A) 13, pages 7-15.

17. Kato T, Kitagawa S. Production of congenital skeletal anomalies in fetuses of pregnant rats and mice treated with various sulfonamides. *Cong. Anom.* (1973B) 13, pages 7-23.
18. Landauer W, Wakasugi N. Teratological studies with sulfonamides. *J. Embryol. Exp. Morphol.* (1968) 20, pages 261-284.
19. Smithells RW. Drugs and human malformations. In: *Advances in Teratology*. D.H.M. Woollam (ed.), New York, Academic Press. (1966) 1, pages 251-278.
20. Methazolamide. *TETRIS*. (May 1999).
21. Maren TH, Conroy CW. A new class of carbonic anhydrase inhibitor. *J of Biological Chemistry*. (1993) 268, 35, page 26233.
22. Maren TH, Haywood JR, Chapman Sk, et al. The pharmacology of methazolamide in relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* (August 1977) 16, 8, page 730.
23. Benjamin K. Toxicity of Ocular Medications. *Int Ophthalmol Clinics.* (1979) 19, 1, page 199.
24. Hoyng PF, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma: a review. *Drugs* 2000; 59: 411-34.
25. Scott, BT. *Optometry and Vision Science*, 1994, 71/5 (332-338).