

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-ISMN**

(5-mononitrate d'isosorbide)

Comprimés à libération prolongée à 60 mg

Agent antiangineux

PHARMASCIENCE INC.  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision:  
Le 26 octobre 2010

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Submission Control No.: 141495

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **NOM DU MÉDICAMENT**

pms-ISMN

(5-mononitrate d'isosorbide)

Comprimés à libération prolongée de 60 mg

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Agent antiangineux

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

À l'instar des autres dérivés nitrés organiques, l'action pharmacologique principale de pms-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide), métabolite actif majeur du dinitrate d'isosorbide (DNIS), produit le relâchement du muscle lisse des vaisseaux et la dilatation consécutive des artères et des veines périphériques, surtout de ces dernières. La dilatation des veines favorise l'accumulation de sang dans la circulation périphérique et réduit le retour veineux au cœur, ce qui a pour effet de diminuer la pression télédiastolique ventriculaire gauche et la pression capillaire pulmonaire (précharge). Le relâchement des artéioles réduit la résistance vasculaire systémique, la tension artérielle systolique et la tension artérielle moyenne (postcharge). Il se produit également une dilatation des artères coronaires. Les réponses hémodynamiques au 5-mononitrate d'isosorbide sont semblables à celles obtenues avec d'autres dérivés nitrés.

#### **Pharmacodynamique**

Les schémas posologiques de la plupart des médicaments utilisés à long terme visent à fournir des concentrations plasmatiques constamment plus élevées que la concentration efficace minimale. Cette stratégie ne convient pas aux dérivés nitrés organiques. Selon les schémas posologiques habituellement recommandés, il a été démontré que l'administration prolongée de dérivés nitrés entraîne la tolérance médicamenteuse. Cette tolérance se traduit par une perte d'efficacité. Plusieurs études cliniques bien contrôlées ont utilisé l'épreuve d'effort pour évaluer l'efficacité antiangineuse des dérivés nitrés à libération continue. Dans la grande majorité de ces études, l'efficacité des dérivés nitrés ne pouvait être distinguée de celle du placebo après 24 heures (ou moins) de traitement continu. Les tentatives visant à surmonter la tolérance par une augmentation de la dose, et même à des doses nettement plus élevées que celles administrées en traitement aigu, se sont constamment soldées par un échec. L'efficacité antiangineuse des dérivés nitrés se rétablit seulement plusieurs heures après leur disparition de l'organisme. On sait qu'un intervalle sans médicament de 10 à 12 heures est suffisant pour rétablir la réponse thérapeutique. La durée de l'intervalle sans médicament nécessaire pour éviter une tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide n'a pas été entièrement déterminée.

L'administration prolongée (plus de 42 jours) de doses uniquotidiennes de 120 mg de pms-ISMN en comprimés a continué d'améliorer la performance à l'effort 4 heures et 12 heures après la dose : bien que meilleurs que ceux du placebo, ses effets étaient inférieurs ou au mieux équivalents aux effets de la première dose de 60 mg. Compte tenu du profil pharmacocinétique du 5-mononitrate d'isosorbide et de sa longue demi-vie (voir Pharmacocinétique), l'efficacité clinique est conforme à celle observée avec d'autres dérivés nitrés organiques.

## **Pharmacocinétique**

Après une administration orale de 5-mononitrate d'isosorbide en solution ou en comprimés à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales du 5-mononitrate d'isosorbide sont atteintes après 30 à 60 minutes et la biodisponibilité absolue est d'environ 100%. Environ 9 minutes après une administration intraveineuse, le 5-mononitrate d'isosorbide est distribué dans l'eau corporelle totale; le volume de distribution est de l'ordre de 0,6 à 0,7 L/kg. Environ 5% du 5-mononitrate d'isosorbide se lie aux protéines plasmatiques humaines et il est distribué dans les globules sanguins et la salive. Le 5-mononitrate d'isosorbide est principalement métabolisé dans le foie, mais contrairement au dinitrate d'isosorbide administré par voie orale, il n'est pas soumis à un métabolisme de premier passage. Le 5-mononitrate d'isosorbide est métabolisé par dénitrification en isosorbide et par glucuronidation en mononitrate; 96% de la dose administrée est excrétée dans l'urine en moins de 5 jours, et seulement environ 1% de la dose est éliminée dans les fèces. Au moins six composés différents ont été retrouvés dans l'urine, dont environ 2% de la dose excrétée comme médicament inchangé et au moins cinq métabolites. Les métabolites n'exercent pas d'action pharmacologique. La clairance rénale est seulement responsable d'environ 4% de la clairance corporelle totale. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique du 5-mononitrate d'isosorbide est d'environ 5 heures.

On a évalué l'élimination du 5-mononitrate d'isosorbide chez des patients atteints, à divers degrés, d'insuffisance rénale, de cirrhose du foie ou de dysfonction cardiaque et on a noté qu'elle était semblable à celle observée chez des sujets sains.

La demi-vie d'élimination du 5-mononitrate d'isosorbide n'a pas été prolongée et on n'a remarqué aucune accumulation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique après de multiples doses par voie orale.

L'insuffisance rénale ou hépatique n'a aucun effet majeur sur les propriétés pharmacocinétiques.

La prise d'aliments peut diminuer la vitesse (augmentation du  $T_{max}$ ), mais pas l'étendue (aire sous la courbe) de l'absorption du 5-mononitrate d'isosorbide.

La préparation à libération prolongée de pms-ISMN assure la libération graduelle du 5-mononitrate d'isosorbide, pendant 10 heures, indépendamment du pH et selon un processus de premier ordre.

La prolongation de la phase d'absorption entraîne une réduction et un retard des concentrations plasmatiques maximales comparativement aux comprimés traditionnels de 5-mononitrate d'isosorbide. Après l'administration de comprimés à libération prolongée de 60 mg de 5-mononitrate d'isosorbide, on obtient habituellement des concentrations plasmatiques maximales de l'ordre de 3000 nmol/L en 4 heures environ. Les concentrations plasmatiques chutent ensuite autour de 500 nmol/L à la fin de l'intervalle posologique (24 heures après la dose).

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

pms-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) est indiqué dans la prévention des crises d'angine chez les patients porteurs d'une angine de poitrine chronique stable associée à une coronaropathie. pms-ISMN n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue au 5-mononitrate d'isosorbide ou à d'autres dérivés nitrés ou nitrites
- Collapsus cardiovasculaire aigu associé à une hypotension marquée (état de choc et affaissement)
- Hypotension orthostatique
- Insuffisance myocardique causée par une obstruction (p. ex. présence de sténose aortique ou mitrale ou de péricardite constrictive)
- Pression intracrânienne accrue
- Anémie grave
- Contre-indication absolue : administration concomitante de dérivés nitrés, pris régulièrement ou de façon intermittente, avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil).

## **MISES EN GARDE**

Les avantages et l'innocuité de 5-mononitrate d'isosorbide chez les angineux qui ont subi un infarctus aigu du myocarde ou qui présentent une insuffisance cardiaque congestive restent à établir. Étant donné qu'il est difficile d'arrêter rapidement les effets du 5-mononitrate d'isosorbide, cet agent n'est pas recommandé dans ces circonstances.

Un arrêt brusque du traitement peut parfois aggraver les symptômes angineux. Pour éviter les effets de sevrage possibles, on doit diminuer graduellement la dose de 5-mononitrate d'isosorbide au lieu d'arrêter soudainement le traitement.

Il faut faire preuve de prudence dans les cas graves d'artériosclérose cérébrale ou d'hypotension.

## PRÉCAUTIONS

Des céphalées ou des symptômes d'hypotension grave comme la faiblesse ou des étourdissements peuvent survenir, surtout lorsqu'une personne se redresse soudainement d'une position couchée.

La prudence s'impose lorsqu'on utilise des dérivés nitrés chez des patients pouvant souffrir d'hypotension ou ceux qui y sont prédisposés. Par conséquent, on doit employer le 5-mononitrate d'isosorbide avec prudence chez les patients pouvant présenter une déplétion volumique à la suite d'un traitement par diurétiques ou chez des patients dont la tension artérielle systolique est basse (p. ex. inférieure à 90 mmHg). Une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine de poitrine peuvent accompagner l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés.

Le traitement par les dérivés nitrés peut aggraver l'angine de poitrine causée par une myocardiopathie obstructive.

Une tolérance est nettement évidente chez les travailleurs en milieu industriel soumis à une exposition prolongée à des doses inconnues (que l'on présume élevées) de dérivés nitrés organiques. De plus, on a observé une physico-dépendance envers les dérivés nitrés chez ces travailleurs puisque des cas de douleurs thoraciques, d'infarctus aigu du myocarde et même de mort subite sont survenus lors de l'arrêt temporaire de l'exposition aux dérivés nitrés. Au cours d'études cliniques chez des patients angineux, on a rapporté des cas où les crises d'angine de poitrine se déclenchaient plus facilement et des effets hémodynamiques rebond se manifestaient peu de temps après l'arrêt du traitement aux dérivés nitrés. L'importance de ces observations quant à l'emploi régulier et à l'utilisation clinique du 5-mononitrate d'isosorbide par voie orale n'a pas entièrement été élucidée. La prudence s'impose chez les patients présentant une hypoxémie artérielle causée par l'anémie (voir CONTRE-INDICATIONS). On doit aussi faire preuve de prudence chez les personnes atteintes d'hypoxémie et de troubles de la relation ventilation-perfusion causés par une maladie pulmonaire ou une cardiopathie ischémique. Il arrive fréquemment que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde ou l'ischémie cérébrale s'accompagnent d'anomalies au niveau des voies respiratoires inférieures (surtout l'hypoxie alvéolaire). Dans ces circonstances, une vasoconstriction se produit à l'intérieur du poumon de façon à dévier la perfusion des zones d'hypoxie alvéolaire vers les régions pulmonaires ayant une meilleure ventilation. En tant que puissant vasodilatateur, le 5-mononitrate d'isosorbide pourrait renverser cette vasoconstriction protectrice, ce qui entraînerait une perfusion accrue des zones mal ventilées, une aggravation des troubles de la relation ventilation-perfusion et une baisse additionnelle dans la pression artérielle partielle en oxygène.

Il peut survenir une tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide ainsi qu'une tolérance croisée à d'autres dérivés nitrés ou nitrites (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). À mesure que la tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide s'installe, l'effet de la

nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'effort demeure notable, quoique plutôt affaibli.

Comme les patients peuvent éprouver de la lipothymie et/ou des étourdissements, les réactions quand on conduit une automobile ou fait fonctionner des machines peuvent être ralenties, surtout au début du traitement.

### **Grossesse**

Effets tératogènes : Dans des études conçues pour détecter les effets du 5-mononitrate d'isosorbide sur le développement embryon-foetus, des doses allant jusqu'à 240 ou 248 mg/kg/jour, administrées à des rates et à des lapines gravides, n'étaient pas associées à de tels effets. On n'a rapporté aucun effet indésirable sur la reproduction ou le développement du foetus. Lorsqu'on compare le poids corporel, ces doses pour les animaux représentent environ 100 fois la dose maximale recommandée chez les humains; lorsqu'on compare la surface corporelle, la dose pour le rat est d'environ 17 fois la dose chez les humains et celle du lapin environ 38 fois celle des humains. Aucune étude n'a été effectuée chez des femmes enceintes. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, pms-ISMN doit être utilisé chez la femme enceinte seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le foetus.

Effets non tératogènes : La survie et le développement néonataux et la fréquence de mortalité ont été affectés défavorablement lorsqu'on a administré à des rates gravides des doses orales de 750 mg (mais pas 300 mg) de 5-mononitrate d'isosorbide/ kg/jour vers la fin de la gestation et durant l'allaitement. Cette dose (environ 312 fois la dose chez les humains lorsqu'on compare le poids corporel et 54 fois la dose chez les humains lorsqu'on compare la surface corporelle) a été associée à des réductions du gain de poids maternel et de l'activité motrice ainsi qu'à des signes de troubles de l'allaitement.

### **Allaitement**

On ne sait pas si le 5-mononitrate d'isosorbide est excrété dans le lait humain. Étant donné qu'un bon nombre d'agents le sont, il faut faire preuve de prudence lorsque le 5-mononitrate d'isosorbide est administré à une mère qui allaite.

## **Enfants**

Il n'est pas recommandé d'administrer du 5-mononitrate d'isosorbide aux enfants tant que son innocuité et son efficacité n'auront pas été établies.

## **Interactions médicamenteuses**

Un traitement concomitant avec d'autres vasodilatateurs, des bloqueurs calciques, des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants, des diurétiques, des antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques et des neuroleptiques majeurs peut intensifier l'abaissement de la pression sanguine par le 5-mononitrate d'isosorbide.

On a rapporté une hypotension orthostatique symptomatique marquée lorsque des bloqueurs des canaux calciques et des dérivés nitrés organiques ont été utilisés en association. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster les doses de l'une de ces deux classes d'agents.

L'emploi concomitant du 5-mononitrate d'isosorbide et des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil).peut intensifier l'effet hypotensif du 5-mononitrate d'isosorbide. Cela pourrait mener à une hypotension menaçant la vie du patient et entraînant une syncope, un infarctus du myocarde ou même la mort. Il ne faut donc pas administrer des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil).aux patients traités avec du 5-mononitrate d'isosorbide.

L'alcool peut accroître la sensibilité aux effets hypotensifs des dérivés nitrés.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Dans 17 essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, 861 patients ont été traités avec une dose quotidienne de 30 à 240 mg du 5-mononitrate d'isosorbide, prise seule ou en association avec des inhibiteurs  $\beta$ -adrénergiques. On a rapporté des manifestations indésirables chez 71% des patients. L'arrêt du traitement s'est avéré nécessaire chez 8% des patients en raison des réactions indésirables. La plupart de ces personnes ont arrêté le traitement en raison de céphalées. Les étourdissements, l'infarctus du myocarde, les nausées et le vertige ont également été associés aux retraits des patients de ces études. Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient les céphalées, les étourdissements, la fatigue, les nausées et les bouffées vasomotrices.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées chez > 1 à 3% des patients : infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, tachycardie, angine de poitrine, somnolence, toux, paresthésie, vertige, douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, extrasystoles, palpitations, aggravation de l'angine de poitrine, insomnie, dyspnée, infection respiratoire, augmentation de la transpiration, angiospasme, vision anormale, douleurs au dos, douleurs musculo-squelettiques, dyspepsie, douleurs thoraciques, rhinite, constipation.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées dans  $\leq 1\%$  des cas.

Système cardiovasculaire : bloc de branche, insuffisance cardiaque, collapsus cardiovasculaire, hypotension, hypertension, syncope, arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, fibrillation auriculaire, souffle cardiaque, bruits du coeur anormaux, onde Q pathologique, variations de l'onde T, ÉCG anormal.

Réactions dermatologiques : éruption, prurit, eczéma, acné, éruption érythémateuse, éruption psoriasiforme, texture anormale des cheveux, troubles cutanés.

Tractus gastro-intestinal : ulcère duodéal, éructation, ulcère gastrique hémorragique, gastrite, hémorroïdes, occlusion intestinale, méléna, sécheresse de la bouche, troubles du pharynx, troubles dentaires, vomissements, selles trop liquides, glossite.

Appareil génito-urinaire : vaginite atrophique, troubles de la prostate, calculs rénaux, diverticule dans la vessie, infection des voies urinaires, polyurie.

Divers : réaction allergique, asthénie, douleurs au sein chez la femme, oedème, sensation de chaleur, fièvre, symptômes pseudogrippaux, malaise, frissons intenses, otalgie, douleurs biliaires, cholécystite, hépatomégalie, diabète sucré, goutte, perte de poids, gain pondéral, oedème périphérique, acouphène, épistaxis, purpura, infection, infection bactérienne, troubles vasculaires cérébraux, claudication intermittente, ulcère de jambe, ischémie périphérique, varice, amaurose fugitive, conjonctivite, diplopie, photophobie, candidose, nodules cutanés, perforation de la membrane du tympan, allergie, douleur.

Appareil musculo-squelettique : arthralgie, arthrite, arthropathie, arthrose, épaule bloquée, faiblesse musculaire, myalgie, myosite, torticolis, troubles des tendons.

Appareil neurologique : hypoesthésie, migraine, névrite, tremblements, agitation, amnésie, altération de la concentration, dépression, baisse de la libido, nervosité, rêves morbides, confusion, anxiété, parésie, ptose, impuissance.

Appareil respiratoire : bronchite, bronchospasme, pharyngite, pneumonie, râles, troubles respiratoires, infiltration pulmonaire, augmentation des expectorations, sinusite, congestion nasale.

Variations des constantes biologiques : albuminurie, hématurie, augmentation de la gamma-GT, augmentation de la SGOT, augmentation de la SGPT, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypokaliémie, augmentation de l'azote non protéique, thrombocytopenie, anémie, leucopénie, leucocytose, glycosurie.



## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler au programme Canada Vigilance tout effet secondaire soupçonné associé avec l'utilisation des produits médicaux, de l'une des trois manières suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais : 866 234-2345
- Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le retourner :
  - par télécopieur (sans frais) : 866 678-6789, ou
  - par la poste :  
Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Localisateur postal 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous pouvez télécharger une étiquette préaffranchie sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> au : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) . Vous trouverez également sur ce site le formulaire de déclaration Canada Vigilance, ainsi que des renseignements sur la déclaration d'effets indésirables.

*REMARQUE: Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance n'offre aucun service de consultation médicale.*

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

### Effets hémodynamiques

Les symptômes associés à un surdosage avec 5-mononitrate d'isosorbide sont habituellement causés par une vasodilatation, une accumulation locale de sang dans les veines, une réduction du débit cardiaque et une hypotension. Ces changements hémodynamiques peuvent se traduire par des manifestations protéiformes notamment, une augmentation de la pression intracrânienne, accompagnée d'un ou de plusieurs des symptômes suivants : céphalées pulsatiles persistantes, confusion et fièvre modérée, vertige, palpitations, troubles de la vue, nausées et vomissements (possiblement accompagnés de colique et même de diarrhée sanglante), syncope (surtout en position debout), respiration de Kussmaul et dyspnée suivies d'une diminution de l'effort ventilatoire, diaphorèse avec rougeur ou froideur et moiteur de la peau, bloc cardiaque et bradycardie, paralysie, coma, convulsions et mort.

On ne connaît aucun antagoniste spécifique des effets vasodilatateurs du 5-mononitrate d'isosorbide et aucune mesure visant à traiter un surdosage au 5-mononitrate d'isosorbide n'a fait l'objet d'une étude contrôlée. Étant donné que l'hypotension associée à un surdosage au 5-mononitrate d'isosorbide est causée par une dilatation veineuse et une hypovolémie artérielle, il serait prudent dans une telle situation d'opter pour un traitement

visant à augmenter le volume central de liquide. La surélévation passive des jambes du patient suffit parfois, mais une perfusion intraveineuse de sérum physiologique ou d'une solution similaire pourrait s'avérer nécessaire.

Chez les patients atteints de néphropathie ou d'insuffisance cardiaque congestive, la restauration de la masse sanguine n'est pas sans danger. Le traitement d'un surdosage au 5-mononitrate d'isosorbide chez ces patients peut être délicat et difficile; il sera peut-être nécessaire de recourir à des méthodes invasives de monitoring.

L'épinéphrine ou d'autres vasoconstricteurs ne parviennent pas à corriger les effets hypotensifs graves d'un surdosage et sont donc contre-indiqués dans une telle situation.

On sait que le 5-mononitrate d'isosorbide ne peut pas être éliminé de l'organisme par dialyse.

### **Méthémoglobinémie**

On a rapporté des cas de méthémoglobinémie chez les patients recevant d'autres dérivés nitrés organiques; ce trouble peut se manifester comme effet secondaire à l'administration du 5-mononitrate d'isosorbide. Les ions nitrate libérés durant le processus de métabolisme du 5-mononitrate d'isosorbide peuvent oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine. Chez les patients dont l'activité du cytochrome b5-réductase est totalement absente, il faudrait administrer environ 2 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide avant qu'un de ces patients ne présente une méthémoglobinémie significative du point de vue clinique ( $\geq 10\%$ ). Chez les patients dont la fonction réductase est normale, la production d'une quantité importante de méthémoglobine nécessiterait l'administration de doses encore plus élevées de 5-mononitrate d'isosorbide.

La plupart des laboratoires cliniques peuvent mesurer les concentrations de méthémoglobine. On devrait envisager ce diagnostic chez des patients qui présentent des signes d'oxygénation insuffisante malgré un débit cardiaque et une pression artérielle partielle en oxygène (pO<sub>2</sub>) adéquats. Dans la méthémoglobinémie, le sang est brun chocolat, sans changement de couleur à l'exposition à l'air. Si le diagnostic révèle une méthémoglobinémie, il peut s'avérer nécessaire d'administrer par voie intraveineuse de 1.

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

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

pms-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide), administré une fois par jour, est efficace pour une période allant jusqu'à 12 heures. La préparation a été conçue pour empêcher ou diminuer l'effet de tolérance.

Pour les patients actifs durant la journée, la dose initiale recommandée de pms-ISMN est de 60 mg (1 comprimé) une fois par jour le matin au lever. La dose peut être augmentée à

120 mg (2 comprimés) une fois par jour. Il est rarement nécessaire d'administrer 240 mg. Afin de minimiser la possibilité de céphalées, on peut commencer le traitement avec 30 mg (un demi-comprimé) pendant les 2 à 4 premiers jours et augmenter graduellement la dose.

Les ajustements posologiques ne sont pas nécessaires chez les patients âgés ou chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Le comprimé peut être avalé entier ou séparé en deux.

On ne doit pas croquer ni écraser les comprimés et il faut les prendre avec un demi-verre d'eau. Les selles peuvent parfois sembler contenir un comprimé entier; en fait, il s'agit seulement de la matrice demeurée intacte après la libération du médicament.

REMARQUE: pms-ISMN n'est pas indiqué pour le soulagement de crises d'angine aiguës. Dans de telles situations, on doit utiliser de la nitroglycérine par voie buccale ou sublinguale.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 °C et 30 °C

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques disponibles**

pms-ISMN est présenté en comprimés jaunes, biconvexes, pelliculés, de forme ovale, et à libération prolongée à une concentration de 60 mg. Le comprimé est sécable des deux côtés et porte l'inscription "P" sur une face de la ligne sécable d'un seul côté de comprimé.

Les comprimés sont offerts en plaquettes aide-mémoire alvéolées à raison de 30 comprimés par plaquette et en flacons de 100 comprimés.

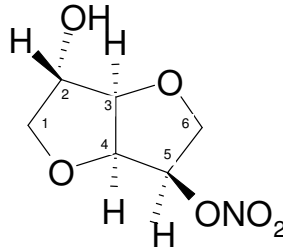
### **Composition**

Les comprimés de pms-ISMN contiennent 60 mg du 5-mononitrate d'isosorbide. Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique): cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et du talc

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune:	5-mononitrate d'isosorbide
Nom chimique:	D-glucitol,1,4:3,6-dianhydro-, 5-nitrate
Formule moléculaire:	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub>
Masse moléculaire:	191,14 g/mol
Formule développée:	



Description : Poudre cristalline ou filaments de couleur blanc à blanc jaunâtre.  
Franchement soluble dans l'eau, l'éthanol (99,5%) et le dichlorométhane.  
Rotation optique spécifique  $[\alpha]_{D20}$ : environ + 144° (solution aqueuse à 0,5%). Point de fusion à environ 90 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à dose unique, à l'insu, croisée en 2 périodes et 2 séquences, a été réalisée sur les comprimés à libération prolongée pms-ISMN à 60 mg, fabriqués par Pharmascience inc., contre IMDUR<sup>®</sup>, fabriqué par AstraZeneca Canada inc. et administré à raison de 1 x comprimé à 60 mg chez 22 volontaires sains de sexe masculin sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

5-mononitrate d'isosorbide (1 x comprimé à libération prolongée à 60 mg) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	pms-ISMN	IMDUR <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance $\pm$ (90%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	6071,17 6140,65 (16,18)	6553,64 6577,73 (11,29)	92,64	86,30 – 99,44
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	6205,21 6275,17 (16,11)	6726,18 6757,39 (12,17)	92,25	86,12 – 98,83
C <sub>max</sub> (ng/mL)	449,01 452,38 (12,69)	439,36 441,02 (10,16)	102,20	96,86 – 107,82
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,50 (2,00 – 5,50)	4,50 (3,50 – 6,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	5,92 (20,97)	6,13 (14,02)		

<sup>†</sup>IMDUR<sup>®</sup> est manufacturé par AstraZeneca, Canada. et a été acheté au Canada

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>€</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

$\pm$  Les comparaisons ont été faites sur l'estimation des moyennes par les moindres carrés et que l'étude a été déséquilibrée

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à dose unique, à l'insu, croisée en 2 périodes et 2 séquences, a été réalisée sur les comprimés à libération prolongée pms-ISMN à 60 mg, fabriqués par Pharmascience inc., contre IMDUR<sup>®</sup>, fabriqué par AstraZeneca Canada inc. et administré à raison de 1 x comprimé à 60 mg chez 22 volontaires sains de sexe masculin sous conditions d'alimentation. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

5-mononitrate d'isosorbide (1 x comprimé à libération prolongée à 60 mg) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	pms-ISMN	IMDUR <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	7059,41 7131,26 (14,31)	6678,45 6760,65 (15,83)	105,70	102,16 – 109,38
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	7182,99 7258,41 (14,55)	6812,22 6899,11 (16,07)	105,44	101,77 – 109,25
C <sub>max</sub> (ng/mL)	501,75 506,29 (14,12)	451,45 459,18 (19,08)	111,14	104,08 – 118,68
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,75 (4,00 – 8,00)	5,00 (4,00 – 8,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	5,36 (11,40)	5,51 (10,57)		

<sup>†</sup>IMDUR<sup>®</sup> est manufacturé par AstraZeneca, Canada. et a été acheté au Canada

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>€</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

(pour plaquette aide-mémoire)

### RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR pms-ISMN

**Prière de lire cette notice avec attention.** Elle a été préparée par le fabricant de pms-ISMN pour vous aider à profiter au maximum des avantages de ce médicament. Elle contient des renseignements généraux sur pms-ISMN qui devraient s'ajouter aux conseils plus spécifiques du médecin ou du pharmacien.

**Cette notice ne doit pas remplacer les conseils du médecin ou du pharmacien.** En raison de votre état de santé, ils peuvent vous avoir donné des instructions supplémentaires. Assurez-vous de bien suivre leurs conseils. De plus, si vous avez des questions après avoir lu la notice, consultez votre médecin ou votre pharmacien. **Ne décidez pas vous-même de cesser de prendre pms-ISMN.**

#### QU'EST-CE QUE pms-ISMN?

pms-ISMN est le nom commercial d'un médicament à libération prolongée, le 5-mononitrate d'isosorbide, qui est libéré graduellement dans l'organisme pendant une période de 10 heures. pms-ISMN appartient à une famille de médicaments appelés dérivés nitrés qui agissent en relaxant les vaisseaux sanguins.

pms-ISMN est prescrit dans le but de prévenir la douleur intense et la sensation de pression autour du cœur (angine de poitrine récidivante). pms-ISMN ne doit pas être pris pour le soulagement immédiat des douleurs thoraciques aiguës (angine de poitrine aiguë).

#### QUE DIRE À MON MÉDECIN AVANT DE COMMENCER À PRENDRE pms-ISMN?

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin:

- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux contre l'hypertension et ceux sans ordonnance;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle aux dérivés nitrés ou à tout autre médicament pour les problèmes cardiaques;
- si vous êtes allergique à des substances «non médicinales» tels des aliments, des agents de conservation ou des colorants qui pourraient être contenus dans pms-ISMN (voir Que contiennent les comprimés de pms-ISMN).

## **QUE CONTIENNENT LES COMPRIMÉS pms-ISMN?**

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que leur ingrédient actif. Ces substances sont nécessaires pour présenter les médicaments sous une forme facile à utiliser. Voici la liste des ingrédients de pms-ISMN pour les personnes qui sont allergiques à certaines substances. Consultez votre médecin si vous pensez être allergique à l'une de ces substances.

L'ingrédient actif de pms-ISMN est le 5-mononitrate d'isosorbide. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et du talc

## **COMMENT UTILISER LA PLAQUETTE AIDE-MÉMOIRE DE pms-ISMN?**

Pour vous aider à faire le suivi de vos doses, pms-ISMN est présenté dans une plaquette alvéolée avec un jour de la semaine imprimé sur chaque alvéole. Entamez la plaquette par le comprimé qui correspond au jour de la semaine, et continuez à prendre les comprimés dans l'ordre jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.

Il y a 28 comprimés identifiés aux jours de la semaine et un comprimé supplémentaire pour un total de 30. Les 30 comprimés sont tous identiques, y compris celui identifié par «Prenez ce comprimé à la fin». Une fois que vous aurez fini de prendre les 28 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez le comprimé étiqueté «Prenez ce comprimé à la fin» avant de commencer votre prochaine plaquette.

**N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir terminé les comprimés. Cet emballage de 30 comprimés a été conçu pour vous aider à savoir si vous avez pris ou non votre médicament.

## **COMMENT FAUT-IL PRENDRE pms-ISMN?**

Prenez pms-ISMN exactement selon les instructions du médecin. En règle générale, cela veut dire un comprimé le matin. Si votre médecin vous dit de prendre deux comprimés par jour, prenez-les ensemble le matin. Si les instructions ne vous semblent pas claires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avalez les comprimés pms-ISMN entiers avec un demi-verre d'eau ou autre liquide, comme du jus de fruits ou du lait. **Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés.**

Au besoin, divisez les comprimés le long de la ligne sécable.

Ne prenez pas de doses supplémentaires de pms-ISMN à moins que votre médecin ne vous le dise. Une surconsommation peut augmenter les risques d'effets indésirables.



## **QUE FAIRE SI J'OUBLIE DE PRENDRE UNE DOSE?**

Il est important de prendre pms-ISMN à peu près à la même heure chaque jour.

Si vous sautez une dose et vous en rendez compte moins de 6 heures après, prenez la dose habituelle le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Mais si vous vous en rendez compte plus de 6 heures après, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose de pms-ISMN.

**Ne prenez jamais une double dose de pms-ISMN pour compenser les doses oubliées.** Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

## **QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE pms-ISMN?**

Comme tout médicament, pms-ISMN peut causer des effets secondaires.

L'effet secondaire le plus courant est le mal de tête. Il se produit souvent au début du traitement mais disparaît habituellement après quelques jours. Si vous avez un mal de tête pénible et que cela devient un problème, mentionnez-le à votre médecin.

Si vous prenez trop de pms-ISMN, vous aurez peut-être un mal de tête pulsatile intense. Vous pourriez aussi avoir une sensation de tête légère, des étourdissements, de la nervosité, des rougeurs, des sueurs froides, des nausées (mal de coeur) ou des vomissements. Si un de ces symptômes se produit, étendez-vous avec les pieds surélevés et demandez à quelqu'un d'appeler immédiatement votre médecin.

Certaines personnes disent que pms-ISMN cause des étourdissements, de la faiblesse ou de la fatigue. Il est plus probable que cela se produise au début du traitement. Si vous avez une de ces réactions, mentionnez-le à votre médecin.

**N'arrêtez pas de prendre pms-ISMN avant que votre médecin ne vous le dise.** Il ou elle voudra peut-être diminuer graduellement la dose.

N'oubliez pas que les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Décrivez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous vous sentez quand vous prenez pms-ISMN.

D'autres effets secondaires imprévisibles peuvent se produire dans de rares cas. Si des effets incommodants ou inhabituels surviennent avec pms-ISMN, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **FAUT-IL PRENDRE DES PRÉCAUTIONS SPÉCIALES?**

Si vous prenez pms-ISMN, vous ne devez pas prendre d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (p. ex. Viagra<sup>®</sup> (sildénafil), Cialis<sup>®</sup> (tadalafil), Levitra<sup>®</sup>

(vardénafil). L'association de ces médicaments peut produire une baisse importante de la tension artérielle, une perte de conscience, une crise cardiaque ou la mort.

Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être jetés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez jeter les petites quantités restantes dans les toilettes, ou demander conseil à votre pharmacien.

La plaquette aide-mémoire est conçue pour protéger chaque comprimé. Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter le produit.

### **COMMENT FAUT-IL GARDER pms-ISMN?**

Bien que les comprimés de pms-ISMN soient protégés dans la plaquette aide-mémoire, il est préférable de conserver l'emballage à température ambiante, dans un endroit sec. Ne gardez pas pms-ISMN dans la salle de bains. On ne doit pas conserver ni utiliser pms-ISMN après la date limite indiquée sur la plaquette aide-mémoire.

Ne changez pas pms-ISMN de contenant. Pour protéger vos comprimés pms-ISMN, conservez-les dans la plaquette aide-mémoire.

**Gardez pms-ISMN hors de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils pourraient vouloir vous imiter.

### **RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX**

pms-ISMN a été prescrit uniquement pour votre état actuel. Ne l'utilisez pas pour d'autres problèmes de santé à moins que votre médecin ne vous y autorise. N'en donnez jamais à d'autres personnes.

Assurez-vous de dire à votre médecin, à votre dentiste et à votre pharmacien que vous prenez pms-ISMN.

Tous les médicaments peuvent exercer à la fois des effets bénéfiques et des effets indésirables qui varient selon la personne et son état de santé. Cette notice vous indique certains des cas où vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans cette notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes au sujet de pms-ISMN.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler au programme Canada Vigilance tout effet secondaire soupçonné associé avec l'utilisation des produits médicaux, de l'une des trois manières suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais : 866 234-2345
- Remplir le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le retourner :
  - par télécopieur (sans frais) : 866 678-6789, ou
  - par la poste :  
Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Localisateur postal 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous pouvez télécharger une étiquette préaffranchie sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> au : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) . Vous trouverez également sur ce site le formulaire de déclaration Canada Vigilance, ainsi que des renseignements sur la déclaration d'effets indésirables.

*REMARQUE: Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance n'offre aucun service de consultation médicale.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc. au, 1-888-550-6060.

## PHARMACOLOGIE

### Animal

#### Pharmacodynamique

On a déterminé que le relâchement du muscle lisse des vaisseaux constitue le principal effet pharmacologique du 5-mononitrate d'isosorbide. Il est probable que l'action vasodilatatrice du 5-mononitrate d'isosorbide soit due à la stimulation de la guanylate cyclase, ce qui entraînerait une augmentation de la GMP cyclique et une réduction de la concentration intracellulaire des ions  $Ca^{2+}$  libres.

Des études chez le lapin ont montré que l'action vasodilatatrice du 5-mononitrate d'isosorbide est 100 fois plus puissante dans la veine cave que dans l'aorte et que cet agent est plus puissant dans le relâchement des veines rénale et fémorale isolées que dans les artères correspondantes. D'autres études ont indiqué que la dilatation du muscle lisse des veines par le 5-mononitrate d'isosorbide nécessite des concentrations plasmatiques moins élevées que la dilatation du muscle lisse des artères.

Chez des chiens éveillés, des injections de 5-mononitrate d'isosorbide ont entraîné une réduction du volume systolique, du  $dP/dt$  maximal et de la tension artérielle systolique. La tension diastolique est demeurée inchangée. Les mécanismes responsables de ces changements sont une capacitance veineuse accrue qui entraîne une réduction de la précharge, ce qui a pour effet de diminuer le volume et la contractilité. Le volume systolique réduit a provoqué une chute de la tension systolique. De plus, la postcharge a chuté à cause de l'impédance aortique diminuée. Une autre étude chez des chiens éveillés a aussi montré que l'administration de faibles doses provoque non seulement une dilatation des vaisseaux capacitifs veineux, mais également des artères de conductance. Des doses considérablement plus élevées ont été nécessaires pour diminuer la résistance périphérique et coronarienne. On estime que des concentrations plasmatiques minimales aussi faibles que 30 ng/mL sont requises pour affecter la tension artérielle systolique. Ces études montrent qu'à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, les effets hémodynamiques du 5-mononitrate d'isosorbide comprennent la dilatation des vaisseaux capacitifs veineux, mais non des vaisseaux artériels résistifs.

Le 5-mononitrate d'isosorbide n'a pas exercé d'effets significatifs sur le myocarde du lapin lorsqu'il a été utilisé en préparations auriculaires gauches. Des concentrations de 5-mononitrate d'isosorbide plusieurs milliers de fois supérieures aux concentrations plasmatiques chez l'homme n'ont pas affecté le rapport force-fréquence dans l'écart 10-400 battements/min.

Le 5-mononitrate d'isosorbide exerce un effet favorable sur l'ischémie myocardique. Des chiens éveillés dont l'ischémie avait été provoquée par l'occlusion d'une artère coronaire ont reçu 20 mg et 40 mg de 5-mononitrate d'isosorbide. On a observé une baisse significative des élévations du segment ST lors de l'épreuve d'effort sur tapis roulant.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Tableau 1

Espèces	Voie d'administration	Sexe	DL <sub>50</sub>		Temps
			mmol/kg	mg/kg	
Souris	p.o.	M	> 16	> 3100	1 jour
			11 (10-12)	2100 (1900-2200)	14 jours
Souris	p.o.	M	> 10	> 1900	14 jours
		F	> 10	> 1900	14 jours
Souris	i.v.	M	8,5-11	1600	14 jours
		F	11-15	2100	14 jours
Rat	p.o.	M	11 (10-12)	2100 (1900-2200)	1 + 14 jours
Rat	p.o.	M	8,3 (6,8-10)	1600 (1300-1900)	14 jours
				1340-1610	
Rat	p.o.	F	7-8,4	1340-1610	14 jours
	i.v.	M	> 6	> 1100	14 jours
	i.v.	F	> 6	> 1100	14 jours

Les signes de toxicité aiguë chez la souris et le rat étaient : léthargie, coma, sécrétion et écoulement des larmes, cyanose et irrégularité de la respiration.

Après une administration orale à des chiens, les signes de toxicité aiguë étaient l'hyperémie à 128 et 256 mg/kg (670 et 1430 µmol/kg), la somnolence à 256 mg/kg (1340 µmol/kg), l'apathie et l'ataxie à 384 mg/kg (2010 µmol/kg). Les chiens semblaient être rétablis 6 heures après l'administration. La dose maximale tolérée était de 256 mg/kg (1340 µmol/kg).

### Toxicité générale après des administrations répétées

On a étudié les effets de toxicité après l'administration répétée de doses orales pendant 26 semaines à des rats et à des chiens.

On a administré aux rats des doses de 0, 15, 60 ou 250 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide pendant 26 semaines. Il y avait 25 mâles et 25 femelles dans chaque groupe posologique. Les résultats indiquaient une nette réduction du poids corporel hebdomadaire moyen après 13 et 26 semaines et un gain de poids corporel entre le début de l'étude et les semaines 13 et 26 chez les mâles recevant de fortes doses (250 mg/kg). Seul le poids corporel moyen en fin d'étude avait diminué significativement chez les femelles recevant de fortes doses. Plusieurs changements transitoires des paramètres hématologiques et de chimie clinique ont été notés à la semaine 6, mais toutes ces variables étaient semblables en fin d'étude chez les groupes du même sexe. Les signes cliniques, les résultats de l'examen ophtalmologique, la consommation de nourriture, les modifications du poids des organes et les résultats de l'examen pathologique

macroscopique et microscopique étaient considérés comme inopinés et non reliés au traitement.

L'étude de 26 semaines chez les chiens a été effectuée sur 40 chiens Beagle recevant des doses de 0, 5, 20 ou 60 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide. Il y avait 5 mâles et 5 femelles dans chaque groupe posologique. Bien qu'aucune différence d'importance statistique n'ait été notée, on a observé une légère augmentation du poids corporel moyen et de la consommation totale moyenne de nourriture proportionnellement à la dose chez les mâles et les femelles. On n'a remarqué aucun changement constant ou proportionnel à la dose dans les signes cliniques, les résultats de l'examen ophtalmologique et de l'ECG, les données sur le poids des organes, les données pathologiques cliniques et les résultats de l'examen pathologique macroscopique et microscopique.

### **Pouvoir tératogène**

Les rates ont reçu des doses de 0 mg/kg, 9,6 mg/kg, 48 mg/kg et 240 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide aux jours 6 à 15 de la gestation (20 rates par groupe). On a sacrifié les rates gravides au jour 21. On n'a observé aucun signe d'effets indésirables reliés au 5-mononitrate d'isosorbide chez les rates ou les foetus.

Les lapines ont reçu des doses de 0, 15, 57 et 248 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide aux jours 6 à 19 de la gestation (20 lapines par groupes). On a sacrifié les lapines gravides au jour 29. On n'a observé aucun signe d'effets indésirables pouvant être reliés au traitement avec le 5-mononitrate d'isosorbide chez les lapines ou les foetus.

### **Pouvoir mutagène**

Le test d'Ames, le test du micronoyau chez la souris et le test sur l'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains n'ont révélé aucun effet mutagène lié au 5-mononitrate d'isosorbide. Un faible effet attribuable à de fortes concentrations de 5-mononitrate d'isosorbide a été décelé dans le test du lymphome chez la souris. Toutefois, puisque des effets semblables se produisent avec d'autres agents chimiques à fortes concentrations, présumément par l'intermédiaire de mécanismes non spécifiques, l'activité mutagène observée avec le 5-mononitrate d'isosorbide dans ce système de test fort sensible est considérée comme non significative du point de vue biologique.

### **Pouvoir carcinogène**

Des études ont porté sur le pouvoir carcinogène du 5-mononitrate d'isosorbide administré dans la nourriture de rats pendant 125 semaines (mâles) et 138 semaines (femelles). Des doses de 70, 245 et 900/500 mg/kg (50 mâles et 50 femelles par groupe) ont été données.

La dose élevée a été réduite à 500 mg/kg à partir de la 26<sup>e</sup> semaine d'évaluation en raison de l'inhibition du gain de poids corporel.

Une légère inhibition du gain de poids corporel a été observée chez les mâles à une dose de 245 mg/kg à partir de la 25<sup>e</sup> semaine d'évaluation. Une différence maximale de 6% a été constatée comparativement au groupe témoin à la 39<sup>e</sup> semaine. De la 9<sup>e</sup> à la 82<sup>e</sup> semaine d'évaluation, la consommation de nourriture chez les rats recevant 70 et 245 mg/kg était inférieure à celle des femelles du groupe témoin (maximum 12 à 15% aux semaines 23 à 25). On a observé une augmentation de la consommation de nourriture (maximum + 18% à la 91<sup>e</sup> semaine) dans le groupe de femelles recevant 900/500 mg/kg après une réduction de la dose à 500 mg/kg.

Les signes cliniques, la consommation d'eau, l'hématologie, l'ophtalmoscopie, l'examen de l'audition et de la dentition n'ont indiqué aucun effet causé par le composé à l'étude.

L'examen macroscopique des groupes traités n'a pas révélé de masses différentes de celles observées dans le groupe témoin. L'examen microscopique des rats traités, limité aux rats ayant reçu 245 et 900/500 mg/kg et aux groupes témoins, a révélé des tumeurs dans tous les groupes. Le taux de tumeurs (pourcentage d'animaux présentant des tumeurs) était presque semblable chez les animaux recevant la dose moyenne et la dose forte ainsi que ceux du groupe témoin et n'indiquait pas la présence de propriétés suggérant que la formation de néoplasmes était reliée au composé. Les tumeurs et les lésions pathologiques observées chez les animaux traités et non traités présentaient un profil normal pour les rats Sprague-Dawley quant à leur nature, le lieu et le moment de l'apparition. Le rapport entre les néoplasmes bénins et malins se situait dans l'écart normal pour cette souche. L'examen de la région nasale chez tous ces animaux n'a révélé aucune tumeur.

Pour conclure, le 5-mononitrate d'isosorbide ne présente aucun effet carcinogène évident dans les conditions de cet essai.

## BIBLIOGRAPHIE

Akpan W, Endeke R, Neugebauer G, Steudel H.  
Pharmacokinetics of IS-5-MN after oral and intravenous administration in patients with hepatic failure. In: Cohn JN, Rittinghausen R, eds. Mononitrates. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1985:86-91.

Chrysant SG, et al.  
Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249-1256.

Hastrup Svendsen J, Aldershvile J, Abildgaard U, Amtorp O.  
Efficacy of controlled-release isosorbide-5-mononitrate as adjunctive treatment to  $\beta$ -blocking agents in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:358-363.

Hastrup Svendsen J, Amtorp O.  
Mononitrates in combination with beta-blocker therapy in the treatment of severe angina pectoris. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):122-124.

Jonsson UE.  
Various administration forms of nitrate and their possibilities. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):23-31.

Meffert M, Paeckelmann IM.  
Experience of long-term treatment and different dosage regimens of isosorbide-5 mononitrate. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):104-110.

Rehnqvist N, et al.  
Abrupt withdrawal of isosorbide-5-mononitrate in Durules® (Imdur®) after long-term treatment in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:1339-1347.

Uusitalo A.  
Long-term efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate (Imdur®) in angina patients receiving beta-blockers. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):111-117.

Uusitalo A, Keyrilainen O, Harkonen R, et al.  
Anti-anginal efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate once daily in angina patients on chronic beta-blockade. *Acta Med Scand* 1988;223:219-225.

Wagner F, et al.  
Relationship between pharmacokinetics and hemodynamic tolerance to isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl.1):S53-S59.

Wood SG, John BA, Chasseaud LF, et al.



Metabolic fate of <sup>14</sup>C-isosorbide 5-mononitrate in humans. *Arzneimittelforsch/drug Res* 1984;34:1031-1035.

Monographie de produit IMDUR, AstraZeneca Canada inc., date de révision le 13 juin 2008, numéro de contrôle : 121234.