

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NITROJECT®

(Nitroglycérine pour injection USP)

Stérile

Pour perfusion intraveineuse

10 mg/10 mL (1 mg/mL)

et

50 mg/10 mL (5 mg/mL)

VASODILATATEUR

Laboratoires Oméga Limitée
11 177 rue Hamon
Montréal, Canada
H3M 3E4

Date de revision:
26 juin 2012

Numéro de contrôle: 153511

NITROJECT®
(Nitroglycérine pour injection USP)

Stérile

Pour perfusion intraveineuse
1 mg/mL (10 mg/10 mL)
et
5 mg/mL (50 mg/10 mL)

AVERTISSEMENT: IL EXISTE DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS DE NITROGLYCÉRINE POUR INJECTION. LEUR CONCENTRATION ET/OU LEUR VOLUME PAR FIOLE VARIE. LORSQU'ON CHANGE D'UN PRODUIT À UN AUTRE, IL FAUT FAIRE ATTENTION À LA DILUTION, À LA POSOLOGIE ET AUX INSTRUCTIONS POUR ADMINISTRATION.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Vasodilatateur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'action pharmacologique principale de NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) est la relaxation des muscles lisses des vaisseaux. Il est probable que l'activité principale des nitrates soit une baisse des demandes d'oxygène plutôt qu'une hausse de l'apport d'oxygène au myocarde. Malgré que les effets veineux prédominent, la nitroglycérine dilate les réseaux artériels et veineux et ceci en relation avec la dose administrée. La dilatation des vaisseaux post-capillaires, y compris celle des grosses veines, favorise l'accumulation de sang en périphérie et diminue le retour veineux au cœur, réduisant ainsi la pression dans le ventricule gauche en fin de diastole (précharge). La relaxation artériolaire diminue la résistance vasculaire systémique et la pression artérielle (post-charge). Lorsque le volume et la pression ventriculaire gauche en fin de diastole diminuent, il en résulte une baisse de tension sur la paroi ventriculaire. La diminution de la tension exercée sur la paroi ventriculaire provoque une baisse nette de la consommation d'oxygène par le myocarde (mesurable par le produit de la tension systolique par la fréquence des contractions cardiaques, par l'index tension-temps et par l'index de travail systolique). Un équilibre net favorable est établi entre la demande et l'apport d'oxygène par le myocarde. La pression veineuse centrale ou capillaire pulmonaire élevée, la résistance vasculaire pulmonaire et vasculaire systémique sont abaissées par la nitroglycérine.

Les doses thérapeutiques de nitroglycérine intraveineuse abaissent la pression systolique, diastolique et artérielle moyenne. La pression de perfusion coronaire efficace est habituellement maintenue, mais peut être compromise par une chute excessive de la pression artérielle ou par une augmentation du rythme cardiaque qui réduit le temps de remplissage diastolique.

On note généralement une légère tachycardie réflexe, probablement en réponse à la chute de pression artérielle. La nitroglycérine est distribuée de façon générale à travers le corps avec un volume de distribution apparent d'environ 200 litres chez les sujets mâles adultes et est rapidement métabolisé en dinitrates et mononitrates avec une demi-vie courte, estimée entre 1

à 4 minutes. Ceci résulte en une faible concentration plasmatique après une perfusion intraveineuse. À des concentrations plasmatiques entre 50 et 600 ng/mL, le taux de liaison de la nitroglycérine à des protéines plasmatiques est d'environ 60 %, tandis que ceux de ses métabolites 1,2-dinitroglycérine et 1,3-dinitroglycérine sont de 60 % et de 30 %, respectivement. L'activité et la demi-vie de 1,2-dinitroglycérine et 1,3-dinitroglycérine ne sont pas définitivement établies. Le mononitrate est inactif.

INDICATIONS

NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) est indiqué pour:

1. MAITRISE DE LA PRESSION SANGUINE DANS LE CAS D'HYPERTENSION PÉRIOPÉRATOIRE, i.e. l'hypertension associée aux procédures chirurgicales (notamment en chirurgie cardiovasculaire) telles que l'intubation intratrachéale, l'anesthésie, l'incision cutanée, la sternotomie, le pontage coronarien et la période post-opératoire immédiate.
2. INSUFFISANCE CARDIAQUE ASSOCIÉE AVEC UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE.
3. TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE chez les patients ne répondant pas aux traitements anti-angineux habituels.
4. OBTENTION D'UNE HYPOTENSION CONTRÔLÉE PENDANT LES INTERVENTIONS CHIRURGICALES.

CONTRE-INDICATIONS

NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) ne doit pas être administré aux personnes présentant:

1. Une hypersensibilité connue à la nitroglycérine ou une réaction idiosyncrasique connue aux nitrates organiques.
2. De l'hypotension ou une hypovolémie non contrôlée, car l'usage de nitroglycérine pour injection pourrait provoquer une hypotension grave ou un état de choc.
3. Une augmentation de la pression intracrânienne (par exemple, par suite d'un traumatisme crânien ou d'une hémorragie cérébrale).
4. Une péricardite constrictive ou une tamponnade péricardique.

MISES EN GARDE

LA NITROGLYCÉRINE MIGRE FACILEMENT SUR PLUSIEURS MATIÈRES PLASTIQUES. PAR CONSÉQUENT, POUR ÉVITER L'ABSORPTION DE LA NITROGLYCÉRINE SUR LES SACS DE PLASTIQUE POUR SOLUTÉS PARENTÉRAUX, LA DILUTION ET L'ENTREPOSAGE DE NITROJECT® (NITROGLYCÉRINE POUR INJECTION USP) DOIT ÊTRE EFFECTUÉE DANS DES BOUTEILLES DE VERRE POUR SOLUTÉS PARENTÉRAUX.

Certains filtres absorbent la nitroglycérine, il faut donc éviter de les utiliser.

Important: Avant de commencer la perfusion, vérifier attentivement le type de trousse à perfusion utilisé :

- a) Une trousse à perfusion IV d'usage courant avec tubulure absorbante (généralement en chlorure de polyvinyle); ou
- b) Une trousse à perfusion IV spécialement conçue à cet effet et qui n'absorbe qu'une fraction négligeable de nitroglycérine.

Veillez lire attentivement les points A et B ci-dessous en prenant en considération la différence très nette qui existe dans la quantité de nitroglycérine disponible selon qu'un nécessaire de type A ou B est utilisé.

- A. De 40 à 80 % de la quantité totale de nitroglycérine diluée dans la solution finale pour la perfusion est absorbée par la tubulure en chlorure de polyvinyle (CPV) des ensembles pour administration intraveineuse couramment utilisés. Des taux d'absorption plus élevés surviennent lorsque le débit est lent, quand les concentrations de nitroglycérine sont élevées, et quand les tubulures de l'ensemble d'administration sont longues. Bien que le pourcentage de perte soit plus élevé durant la première phase de perfusion (quand le débit est plus lent), la perte n'est ni constante ni auto-limitative ; par conséquent, il n'existe aucune méthode de calcul facile pour convertir le débit théorique de perfusion (basé sur la concentration de la solution de perfusion) en débit réel de perfusion.
- B. C'est pour cette raison que des nécessaires d'administration pour perfusion intraveineuse qui réduisent au maximum les pertes de nitroglycérine, ont été conçus. Lorsque ces ensembles sont utilisés, la dose calculée de nitroglycérine est la dose effectivement reçue par le patient parce que la perte de nitroglycérine due à l'absorption est négligeable. Les tubulures de ces ensembles sont généralement plus rigides que les tubulures d'usage courant en CPV et leur oblitération par certaines pompes à perfusion peut être insuffisante. Cette oblitération incomplète pourra se traduire soit par un débit trop rapide alors qu'on avait réglé le dispositif pour obtenir un débit lent, ce qui déclenchera l'alarme, soit par un débit de « gravité » irrégulier, lorsqu'on arrête la pompe, ce qui pourrait entraîner une administration excessive de nitroglycérine. Afin de minimiser de tels risques, on devrait envisager les faits suivants avant d'utiliser la pompe à perfusion :
 - 1. Contrôler toutes les pompes qui doivent être utilisées avec ces nécessaires de perfusion pour déterminer leur capacité à administrer des doses exactes de nitroglycérine à de faibles débits, et pour s'assurer qu'elles ferment complètement l'ensemble de perfusion quand la pompe à perfusion n'est pas en marche.
 - 2. Si l'alarme de la pompe de perfusion se déclenche fréquemment, on peut assouplir la tubulure en la manipulant et en la réchauffant avec les mains avant d'installer l'ensemble d'administration I.V. dans la pompe.
 - 3. Afin d'éviter tout risque de perfusion non contrôlée, utiliser la pince située au-dessus de l'ensemble pour régler approximativement le débit souhaité du goutte-à-goutte. Puis, insérer l'ensemble dans la pompe et régler la pompe au débit désiré. (Il faut noter que ce procédé peut être contraire aux recommandations d'usage de certaines pompes à perfusion).
 - 4. Conformément au bon usage, il faut fermer la pince afin d'assurer une oblitération complète.

5. Le personnel hospitalier qui utilise des pompes volumétriques pour la perfusion de la nitroglycérine devrait savoir que certaines pompes volumétriques exigent l'utilisation d'une cassette spéciale ou d'un nécessaire à perfusion spécial intégré avec les accessoires jetables de la pompe fabriqués à partir de matériaux absorbant la nitroglycérine. Si une pompe de ce type est utilisée avec un ensemble à perfusion de la nitroglycérine I.V. (reliant le flacon contenant la nitroglycérine à la pompe) il faut savoir qu'alors une déperdition de nitroglycérine surviendra.

De plus, il faut remplir au moins à moitié la chambre de goutte-à-goutte de l'ensemble de perfusion de la nitroglycérine I.V. pour empêcher l'aspiration de bulles d'air dans la tubule durant le cycle de remplissage de la cassette volumétrique.

Comme avec tous les médicaments puissants, le personnel hospitalier affecté aux soins intensifs doit surveiller attentivement l'état du patient, quel que soit le mode de perfusion utilisé pour administrer la nitroglycérine I.V. Chaque patient réagit différemment au médicament, il faut donc ajuster la dose à chacun de manière à obtenir le niveau désiré de la fonction hémodynamique. Par conséquent, il faut exercer une surveillance continue des paramètres physiologiques (ex. pression artérielle et rythme cardiaque chez tous les patients, et autres paramètres appropriés, comme la pression capillaire pulmonaire si nécessaire) pour administrer la dose correcte. La pression sanguine d'une part et pression de perfusion coronarienne d'autre part doivent être maintenues à un niveau adéquat.

LES INSTRUCTIONS DE DOSAGE DOIVENT ÊTRE SUIVIES ATTENTIVEMENT. IL FAUT NOTER QU'AVEC L'ENSEMBLE DE PERFUSION NON-ABSORBANTE (TYPE B) DE LA NITROGLYCÉRINE I.V., LA DOSE CALCULÉE EST EFFECTIVEMENT ADMINISTRÉE PUISQUE LA PERTE DE NITROGLYCÉRINE PAR ABSORPTION DANS LES TUBES EN PVC STANDARDS EST MINIMALE. IL FAUT NOTER QUE LES ÉTUDES PUBLIÉES SUGGÈRENT DES DOSES D'ADMINISTRATION ADAPTÉES AUX NÉCESSAIRES À PERFUSION FABRIQUÉS EN CPV ET QUE, PAR CONSÉQUENT, SI L'ON SE FIE À CES DONNÉES, LES DOSES ADMINISTRÉES SERONT TROP ÉLEVÉES QUAND L'ENSEMBLE DE PERFUSION DE LA NITROGLYCÉRINE I.V. SERA UTILISÉ.

PRÉCAUTIONS

NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent de désordres hépatiques ou rénaux graves.

La nitroglycérine peut causer une hypotension subite grave. Il faut éviter une hypotension excessive, surtout durant de longues périodes, car des effets néfastes peuvent survenir au niveau du cerveau, du cœur, du foie et des reins à la suite d'une perfusion mal contrôlée avec, pour corollaire, un risque d'ischémie, de thrombose et d'altération du fonctionnement de ces organes. Une hypotension provoquée par la nitroglycérine peut être accompagnée d'une bradycardie paradoxale et d'une aggravation de l'angine de poitrine. Les patients dont le volume sanguin est réduit par suite d'une déshydratation consécutive à des vomissements, à des diarrhées, à une déperdition de fluide gastro-intestinal, à une hémorragie importante, ou à un traitement diurétique intensif, peuvent être sujets à des crises hypotensives lors de l'administration intraveineuse de nitroglycérine.

Une tolérance à la nitroglycérine et une tolérance croisée aux autres nitrates peuvent se produire. La tolérance et la dépendance aux nitrates chez les patients qui reçoivent une administration chronique de nitrates ont bien été documentées. La tolérance à la nitroglycérine a aisément été reproduite chez les animaux et il a été rapporté que même une dose unique de nitroglycérine peut produire une tolérance chez les rats.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité:

Aucune étude à long terme n'a été menée sur les animaux pour évaluer le risque carcinogène de la nitroglycérine.

Grossesse:

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec la nitroglycérine. Aucune donnée ne nous permet donc, pour l'instant, de savoir si la nitroglycérine peut porter atteinte au fœtus si elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut affecter la capacité de reproduction. La nitroglycérine ne doit être administrée aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

Mères qui allaitent:

On ne sait pas si la nitroglycérine est excrétée ou non dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut donc être prudent lorsque la nitroglycérine est administrée chez les femmes qui allaitent.

Usage pédiatrique:

L'innocuité et l'efficacité de la nitroglycérine chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Interactions médicamenteuses:

La nitroglycérine prolonge la durée de sommeil provoqué par le pentobarbital. La nitroglycérine potentialise les effets hypotenseurs et anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques. Il faut surveiller les patients traités à la fois à la nitroglycérine et aux hypotenseurs pour déceler une possible cumulation d'effets hypotenseurs.

REACTIONS INDESIRABLES

La céphalée est l'effet secondaire le plus fréquemment observé chez les patients traités avec NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP); elle survient chez environ 14,5 % des patients. Toutefois, des variations considérables dans la fréquence est observable selon l'indication et le dosage utilisé. L'hypotension symptomatique (2,7 %) est la réaction indésirable la deuxième plus fréquente. D'autres réactions indésirables surviennent chez moins de 1 % des patients, ce sont:

Effets cardiovasculaire: Hypotension symptomatique, tachycardie réflexe, augmentation paradoxale de la douleur angineuse, palpitations et bradycardie. On peut remédier à ces effets en interrompant la prise du médicament ou en ajustant soigneusement le débit de perfusion tout en continuant la surveillance des paramètres hémodynamiques.

Effets au niveau du système nerveux central: Céphalée passagère, faiblesse, étourdissements, angoisse et agitation.

Effets gastro-intestinaux: Nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Effets métaboliques: Méthémoglobinémie, surtout en présence de déficiences de méthémoglobine-réductase ou dans des variantes congénitales d'hémoglobine M.

Divers: Contractions musculaires et malaises rétro-sternaux.

De plus, on a rapporté les réactions indésirables suivantes après administration orale ou topique de nitroglycérine, ou les deux: rougeurs de la peau, faiblesse et, occasionnellement, éruptions médicamenteuses et dermatites exfoliatives.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage comprennent: céphalées, étourdissements, rougeurs de la peau, vomissements, chute marquée de la pression sanguine, méthémoglobinémie et coma. On peut remédier à presque tous ces effets en interrompant immédiatement la prise du médicament. La tachycardie réflexe peut être traitée en élevant les jambes et en diminuant ou en arrêtant temporairement la perfusion jusqu'à une stabilisation de l'état du patient. Comme la durée des effets hémodynamiques consécutifs à l'administration de la nitroglycérine est relativement courte, des mesures correctives additionnelles ne sont habituellement pas nécessaires.

Toutefois, si l'on doit instaurer un traitement plus prolongé, il faut considérer l'administration intraveineuse d'un agoniste alpha-adrénergique (par exemple, la méthoxamine ou la phényléphrine). La méthémoglobinémie a été rapportée suite à la prise de nitroglycérine. Le diagnostic de méthémoglobinémie doit être considéré chez un patient cyanotique. Une solution de bleu de méthylène à 1 % devrait être administrée à 1 à 2 mg/kg de manière intraveineuse seulement en cas d'affaiblissement ou d'un coma.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Renseignements généraux :

L'équipement requis et le personnel spécialisé doivent être disponibles pour surveiller l'électrocardiogramme et la pression artérielle. De plus, autant que possible, il faut surveiller la pression capillaire pulmonaire pour permettre d'effectuer une perfusion de nitroglycérine efficace et sans danger. En raison de la rapidité d'action et de la puissance de NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP), il faudrait l'administrer à l'aide d'une pompe à perfusion afin de mesurer précisément la rapidité du débit.

DU FAIT QU'IL EXISTE UNE POSSIBILITÉ DE VARIATION DANS LA QUANTITÉ DE NITROGLYCÉRINE ADMINISTRÉE AU PATIENT À CAUSE, D'UNE PART, DES NÉCESSAIRES À PERFUSION, DES POMPES, ETC. ET, D'AUTRE PART, DES RÉACTIONS INDIVIDUELLES DES PATIENTS À LA NITROGLYCÉRINE, IL N'Y A PAS DE DOSE OPTIMALE ET FIXE D'ADMINISTRATION POUR LA NITROGLYCÉRINE. IL FAUT CALCULER LA DOSE POUR OBTENIR LE NIVEAU DÉSIRÉ DE FONCTION HÉMODYNAMIQUE (VOIR MISE EN GARDE).

NITROJECT® (NITROGLYCÉRINE POUR INJECTION USP) N'EST PAS DESTINÉ À L'INJECTION INTRAVEINEUSE DIRECTE. NITROJECT® (NITROGLYCÉRINE POUR INJECTION USP) EST UN PUISSANT MÉDICAMENT CONCENTRÉ QUI DOIT ÊTRE DILUÉ DANS DU DEXTROSE POUR INJECTION USP À 5 %, OU DANS DU CHLORURE DE SODIUM POUR INJECTION USP À 0,9 % AVANT D'ÊTRE ADMINISTRÉ. LA SOLUTION RESTANTE DOIT ÊTRE UTILISÉE DANS LES 24

HEURES. NITROJECT® (NITROGLYCÉRINE POUR INJECTION USP) NE DOIT PAS ÊTRE MÉLANGÉ À D'AUTRES MÉDICAMENTS.

Dilution:

Il est important de tenir compte des besoins liquidiens de chaque patient et de la durée possible de la perfusion, avant de choisir la dilution appropriée de nitroglycérine.

Posologie: REMARQUE IMPORTANTE

La dose administrée est affectée par le type d'ensemble d'administration utilisé (voir MISE EN GARDE). Bien que la dose initiale d'attaque moyenne chez l'adulte soit de 25 mcg/min ou plus d'après les études cliniques publiées, il faut garder présent à l'esprit que des ensembles d'administration en CPV ont été utilisés pour établir ces données.

L'USAGE DE TUBULURES NON ABSORBANTES DEVRAIT ENTRAÎNER UNE RÉDUCTION DES DOSES.

La dose recommandée initiale devrait être de 5 mcg/min distribuée par une pompe à perfusion, capable de diffuser une quantité exacte et constante de médicament, telle une pompe à action péristaltique bien calibrée, ce qui a été testé pour vérifier le bon fonctionnement avec l'ensemble d'administration approprié. Ultérieurement les doses doivent être adaptées à la situation clinique et doivent être augmentées en demeurant très attentif à toute réponse partielle du malade. L'augmentation de la dose initiale doit se faire par paliers de 5 mcg/min toutes les 3 à 5 minutes jusqu'au moment d'apparition d'une réaction. Si aucune réaction n'a été observée à 20 mcg/min, on peut ensuite augmenter les doses de 10 et, plus tard, de 20 mcg/min. Une fois obtenue une réaction partielle sur la pression sanguine, le degré d'augmentation de la dose doit être abaissé et les intervalles doivent être espacés entre les augmentations de doses.

Les patients chez qui l'on observe une pression de remplissage ventriculaire gauche ou une pression capillaire pulmonaire faibles ou normales (par ex., les patients souffrant d'angor sans autres complications) peuvent être hypersensibles aux effets de la nitroglycérine et peuvent réagir fortement à des doses aussi faibles que 5 mcg/min. Il faudra donc surveiller de très près l'état de ces patients et la dose à leur administrer.

Il n'existe pas de dose optimale fixe pour l'administration de la nitroglycérine. Chaque patient réagit de façon personnelle au médicament; il faut donc personnaliser la dose pour obtenir le niveau désiré de fonction hémodynamique. Par conséquent, IL FAUT MESURER continuellement les paramètres physiologiques (pression sanguine, rythme cardiaque et pression capillaire pulmonaire) chez tous les patients pour déterminer la dose à administrer appropriée. Il faut maintenir la pression sanguine et la pression de perfusion coronarienne à un niveau adéquat.

TABLEAU D'ADMINISTRATION I.V. DE Nitroject®

NITROJECT® 1 mg/mL

CHAQUE FIOLE DE 10 mL = 10 mg DE NITROGLYCÉRINE

Préparation:	10 mL dans 250 mL	20 mL dans 250 mL	30 mL dans 250 mL	
Concentration:	40 mcg/mL (approx.)	75 mcg/mL (approx.)	110 mcg/mL (approx.)	
	mcg/min	mcg/min	mcg/min	mcgouttes/min (=mL/heure) (60 mcgouttes = 1 mL)
	5	10	15	8

10	20	30	16
15	30	45	24
20	40	60	32
30	60	90	48
40	80	120	64

TABLEAU D'ADMINISTRATION I.V. DE Nitroject® NITROJECT® 5 mg/mL CHAQUE FIOLE DE 10 mL = 50 mg DE NITROGLYCÉRINE				
Préparation	10 mL dans 1000 mL	10 mL dans 500 mL 20 mL dans 1000 mL	10 mL dans 250 mL 20 mL dans 500 mL 40 mL dans 1000 mL	
Concentration:	50 mcg/mL (approx.)	100 mcg/mL (approx.)	200 mcg/mL (approx.)	
	mcg/min	mcg/min	mcg/min	mcgouttes/min (=mL/heure) (60 mcgouttes = 1 mL)
	2,5	5	10	3
	5	10	20	6
	10	20	40	12
	20	40	80	24
	40	80	160	48
	60	120	240	72
	80	160	320	96

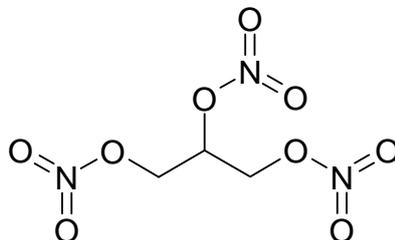
Inverser la fiole parentérale en verre plusieurs fois suivant le mélange, afin d'assurer une dilution uniforme de NITROJECT® I.V. Comme dans le cas des tous les mélanges intraveineux, la dilution devrait être faite juste avant l'administration et celle-ci devrait être complétée à l'intérieur de 24 heures.

NOTE: Si la concentration est ajustée, il est important de rincer ou remplacer la trousse de perfusion de nitroglycérine avant d'utiliser une nouvelle concentration. Dépendamment de la longueur de l'espace mort et le débit, le temps requis pour que la nouvelle concentration se rende au patient peut varier (e.g. si l'espace mort de la trousse de perfusion est approximativement de 15 mL, dépendamment du débit, la nouvelle concentration peut prendre de 9 minutes à 3 heures avant de se rendre au patient si la trousse n'a pas été rincée ou remplacée).

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse:

Nom propre: Nitroglycérine, USP
Nom chimique: 1,2,3-propanetriol, trinitrate
Formulaire moléculaire: $C_3H_5N_3O_9$



Poids moléculaire: 227,09
Propriétés physiques: Liquide, huileux, incolore, inodore, légèrement volatile, à odeur sucré et aromatique et de saveur âcre.
Solubilité: 1 g pour 800 mL d'eau, 1 g pour 4 g d'alcool, 1 g dans 18 g méthanol, 1 g dans 120 g de disulfure de carbone, et 1 g dans 6 g d'huile d'amande; miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éther, l'acide acétique glacial, l'acétate d'éthyle, le benzène, le nitrobenzène, la pyridine, le bromure d'éthylène, le dichloroéthylène; légèrement soluble dans le glycérol et dans du pétrole léger.
Point de fusion: Se cristallise en 2 formes: forme labile, pf + 2,8°C; forme stable, pf + 13,5°C.

Composition:

NITROJECT® 1 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est une solution transparente, incolore pour perfusion intraveineuse après dilution. Chaque mL contient 1,0 mg de nitroglycérine, 10 % v/v d'éthanol et de l'eau pour injection USP, q.s. à 1 mL.

NITROJECT® 5 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est une solution transparente, incolore pour perfusion intraveineuse après dilution. Chaque mL contient 5,0 mg de nitroglycérine, 30 % v/v d'éthanol, 30 % de propylène glycol v/v et de l'eau pour injection USP, q.s. à 1 mL.

Ces solutions sont stériles, non-pyrogéniques et non explosives.

Stabilité et recommandations d'entreposage:

Entreposer entre 15-30°C. Protéger du gel. Protéger de la lumière.

Sous ces conditions d'entreposage, NITROJECT® 1 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est stable pour 18 mois.

Sous ces conditions d'entreposage, NITROJECT® 5 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est stable pour 36 mois.

Dilution: SOLUTION PRÉPARATOIRE POUR LA POMPE À PERFUSION

Transférer de manière aseptique 10 mL (10 mg de nitroglycérine) de NITROJECT® 1 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) dans une fiole IV de verre contenant 250 mL de dextrose injectable USP à 5 % ou du chlorure de sodium injectable USP à 0,9 %, et bien mélanger. La

solution résultante contiendra approximativement 40 mcg/mL de nitroglycérine et demeurera stable pour au moins 24 heures à température contrôlée (15-30°C). Pour d'autres concentrations, se référer au tableau. Inverser la fiole parentérale en verre plusieurs fois après avoir mélangé afin d'assurer une dilution uniforme.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE DES SOLUTIONS DILUÉES

La solution diluée de NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) est stable pour au moins 24 heures à température contrôlée (15-30°C). Jeter toute solution inutilisée après 24 heures.

INCOMPATIBILITÉS

NITROJECT® (Nitroglycérine pour injection USP) est incompatible avec les solutions alcalines. La nitroglycérine est facilement absorbée dans plusieurs substances plastiques (voir **MISES EN GARDE**). Certains filtres qui absorbent également la nitroglycérine doivent être évités. Quarante à 80 % de la quantité totale de nitroglycérine dans la dilution finale de la solution pour perfusion est absorbée par le chlorure de polyvinyle (PVC) des trousseaux d'administration intraveineuses (voir **MISES EN GARDE**).

FORMES POSOLOGIQUES

Disponibilité

NITROJECT® 1 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est disponible dans des fioles à usage unique de 10 mL contenant 10 mg de nitroglycérine. Chaque mL contient 1 mg de nitroglycérine. Boîtes de 5 x 10 mL.

NITROJECT® 5 mg/mL (Nitroglycérine pour injection USP) est disponible dans des fioles à usage unique de 10 mL contenant 50 mg de nitroglycérine. Chaque mL contient 5 mg de nitroglycérine. Boîtes de 5 x 10 mL.

Les formes posologiques de NITROJECT® consistent de solutions concentrées de nitroglycérine **devant être diluées** dans du dextrose injectable USP à 5 %, ou du chlorure de sodium injectable USP à 0,9 %, avant la perfusion intraveineuse.

PHARMACOLOGIE

Il a été démontré que la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse chez des chiens anesthésiés produit une dilatation significative des grosses artères coronaires. De façon similaire, une dilatation marquée des grosses artères coronaires a été observée chez des chiens conscients malgré que seul un effet léger ait été observé dans les petites artères coronariennes.

La nitroglycérine a causé une diminution dans les élévations du segment ST qui accompagnent l'ischémie myocardique lorsqu'administrée par voie intraveineuse à des chiens ayant des occlusions des artères coronariennes. Malgré que le débit coronaire ait été augmenté de 45 % dans le sub-endocarde des régions ischémiques, une administration IV prolongée de nitroglycérine n'a pas diminué l'importance de l'infarctus.

L'administration de nitroglycérine à de petites concentrations produit une dilatation des veines qui prédominent sur des artéριοles. Chez les chiens anesthésiés, la nitroglycérine diminue la pression artérielle moyenne due à une vasodilatation des artères périphériques.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les études sur le débit sanguin sur les avant-bras chez l'homme ont démontré une diminution significative de la tonalité veineuse après une administration sublinguale de nitroglycérine. Ceci a causé une accumulation de sang dans les veines périphériques et une diminution du retour veineux au cœur. Une diminution légère de la pression artérielle systémique a été observée avec une baisse de la résistance vasculaire dans l'avant-bras. L'administration de nitroglycérine a diminué vers la normale la pression diastolique ventriculaire gauche qui est particulièrement élevée chez les patients atteints de maladies coronariennes. Le résultat a été une disparition de la douleur angineuse. La nitroglycérine intraveineuse, donnée à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, a produit une diminution significative de la pression capillaire pulmonaire et une amélioration de l'index cardiaque.

Pharmacocinétique

La nitroglycérine démontre essentiellement une cinétique d'un compartiment chez les rats lorsqu'administré par la voie intracardiaque; la demi-vie était d'environ 4 minutes et le volume apparent de distribution moyen était d'environ 3 L/kg. La nitroglycérine intraveineuse chez les lapins a une phase de distribution de 20 secondes, suivie d'un métabolisme rapide avec une demi-vie de 4 minutes.

Lors d'études chez les animaux, la nitroglycérine s'est rapidement dégradée dans le foie par la glutathion-nitrate organique-réductase. Les métabolites sont le 1,3 ou le 1,2-glycéryl dinitrate, 1 ou 2-glycéryl-mononitrate et le glutathion oxydé.

Son élimination se fait par l'urine, les fèces et l'air expiré.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité intraveineuse aiguë chez des espèces variées est résumée ci-dessous.

Espèces	Test	Dose (mg/kg)
Cochon d'inde	DL	83,5
Lapin	DL ₅₀	43
Lapin	DPM	45
Chien	DL	>10
Chien	DL	>30

Les doses létales de la nitroglycérine chez les animaux de laboratoire communs par d'autres voies d'administration variaient entre 80 à 500 mg/kg.

Les signes de toxicité incluait une méthémoglobinémie et un collapsus cardio-vasculaire, menant à des convulsions et à la mort.

Il a été rapporté que des chats recevant entre 7,5 et 15 mg/kg par voie sous-cutanée, ont survécu à 50 doses quotidiennes. De l'albuminurie et des ictères ont été observés chez les

animaux et, lors du sacrifice de ceux-ci, des hémorragies ont été observées au niveau du cerveau, du cœur, du foie et de la rate. Des chats exposés à une atmosphère saturée de nitroglycérine pendant 68 jours ont développé de l'anémie et une leucocytose modérée. Des expositions plus longues ont mené à une tolérance chez le chat. Une méthémoglobinémie et une vasodilatation périphérique accompagnée d'une baisse de la pression sanguine ont également été produites.

RÉFÉRENCES

1. Anjou-Lindskog E, Broman L, Holmgren A: Effects of nitroglycerin on central haemodynamics and V A/Q distribution early after coronary bypass surgery. *Acta Anaesth Scand* 26: 489-497, 1982.
2. Armstrong PW, Walker DC, et al: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52: 1118-1122, 1975.
3. Armstrong PW, Watts DG, Moffat JA: Steady state pharmacokinetic haemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Brit J Clin Pharmacol* 16: 385-390, 1983.
4. Azancot I, Masquet C, et al: Effets de l'administration parentérale de la trinitroglycérine sur la fonction myocardique, le débit coronaire et la consommation d'oxygène myocardique chez le coronarien. *Nouv Press Méd* 8 (4):250-256, 1979.
5. Baaske DM, Amann AH, et al: Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters, containers, and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 37 (2):201-205, 1980.
6. Bale R, Powles A, Wyatt R: I.V. glyceryl trinitate: haemodynamic effects and clinical use in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 54 (3):297-301, 1982.
7. Barnes CD, Eltherington LG: Nitroglycerol, in: Barnes CD, Eltherington LG (Eds): *Drug dosage in laboratory animals. – un manuel*. University of California Press, Berkeley (2 ed), p.174, 1973.
8. Bayley S, Valentine H, Bennett ED: The haemodynamic responses to incremental doses of intravenous nitroglycerin in left ventricular failure. *Intensive Care Med* 10 (3): 139-145, 1984.
9. Bjoraker DG, Knight PR: Intravenous nitroglycerin administration during infrarenal aortic clamping. *Can Anaesth Soc J* 31 (1):44-50, 1984.
10. Bussmann WD, Barthe G, et al: Controlled study of intravenous nitroglycerin treatment for two days in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardio* 3 (6):399-405, 1980.
11. Chestnut JS, Albin MS, et al: Clinical evaluation of intravenous nitroglycerin for neurosurgery. *J Neurosurg* 48:704-712, 1978.
12. Cottrell JE, Turndorf H: Intravenous nitroglycerin. *Am Heart J* 96 (4):550-553, 1978.
13. Di Carlo FJ: Nitroglycerin revisited: Chemistry, biochemistry, interactions. *Drug Metab Rev* 4:1-38, 1975.
14. Elliott GT, Quinn SL: Nitroglycerin intravenous infusion. *Drug Intell Clin Pharm* 16 (3): 211-217, 1982.

15. Fahmy NR: Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 49 (1):17-20, 1978.
16. Fibuch EE, Cecil WT, Reed WA: Methemoglobinemia associated with organic nitrate therapy. *Anesthesia and Analgesia* 58:521-523, 1979.
17. Flaherty JT: Parenteral nitroglycerin: clinical usefulness and limitations. *Cardiovasc Clin* 14 (3):111-118, 1984.
18. Flaherty JT, Becker LC, et al: A randomized clinical trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction: benefits of early treatment. *ZX Kardiol* 72 (Supply 3):131-136, 1983.
19. Flaherty JT, Come PC, et al: Effect of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *Brit Heart J* 38:612-621, 1976.
20. Flaherty JT, Reid PR, et al: Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 51:132-139, 1975.
21. Gibson GR, Hunter JB, et al: Methemoglobinemia produced by high-dose intravenous nitroglycerin. *Ann Int Med* 96 (5):615-616, 1982.
22. Herling IM: Intravenous nitroglycerin: clinical pharmacology and therapeutic considerations. *Am Heart J* 108 (1):141-149, 1984.
23. Hill NS, Antman EM, et al: Intravenous nitroglycerin: a review of pharmacology, indications, therapeutic effects and complications. *Chest* 79 (1):69-76, 1981.
24. Jaffé ER: Methaemoglobinaemia. *Clinics in Haemat* 10 (1):99-122, 1981.
25. Kaplan JA, Dunbar RW, Jones EL: Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 45 (1):14-21, 1976.
26. Kaye SE, Dimai W, Gattiker R: Intravenous nitroglycerin during surgery for coronary artery disease. *Anaesth Intensive Care* 9 (3): 247-54, 1981.
27. Mahieu G, Mahieu M, et al: Utilisation de la trinitrine comme hypotenseur per-opératoire en chirurgie générale. *J Sci Méd Lille* 99 (2):39-45, 1981.
28. Macho P, Vatner SF: Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Cir* 64:1101j-1107, 1981.
29. Mason DI, Braunwald F: The effects of nitroglycerin and amyl nitrate on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circ* 32:755-62, 1965.
30. Mikolich JR, Nicoloff NB, et al: Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. *Chest* 77:375-379, 1980.

31. Munch JC, Friedland B: Glyceryl trinitrite. I. Acute toxicity. *Indust Med Surg* 34:143-146, 1965.
32. Mutch WA, Culligan JD, et al: Hemodynamic effects of intravenous nitroglycerin: Importance of the delivery system. *Anesth Analg* 61 (11): 927-32, 1982.
33. Parker JO, West RO, DiGiorgi S: The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 27:59-63, 1971.
34. Pitt WA, Friedman RG, et al: Effect of intravenous nitroglycerin on hemodynamics of congestive heart failure. *Angiology* 33 (5):294-301, 1982.
35. Sethna DH, Moffitt EA, et al: Intravenous nitroglycerin and myocardial metabolism during anesthesia in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesth Analg* 6 (10):828-833, 1982.
36. Spector W: Nitroglycerol, in: Spector W (ed): *Handbook of toxicology*, Vol 1. WB Saunders, Philadelphia, p.214, 1957.
37. Townsend GE, Wynands JE, et al: A profile of intravenous nitroglycerin use in cardiopulmonary bypass surgery. *Can Anaesth Soc J* 30 (2):142-7, 1983.
38. Yap PSK, Ho-Leung Fung: Pharmacokinetics of nitroglycerin in rats. *J Pharmaceut Sci* 67: 584-6, 1978.
39. Zaidan JF, Guffin AV, et al: Hemodynamics of intravenous nitroglycerin during aortic clamping. *Arch Surg* 117 (10):1285-1288, 1982.