

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**ISDN**

Comprimés de dinitrate d'isosorbide USP

à 5, 10 et 30 mg

Vasodilatateur coronarien

AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan (Ontario)  
L4K 4N7  
Numéro de contrôle : 139535

DATE DE PRÉPARATION :  
18 juin 2010

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **ISDN**

Comprimés USP de dinitrate d'isosorbide

à 5, 10 et 30 mg

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Vasodilatateur coronarien

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'action du dinitrate d'isosorbide consiste essentiellement à relâcher les muscles lisses. Ce relâchement du muscle lisse périphérique et l'accumulation de sang dans la circulation périphérique entraînent une diminution de la précharge et de la postcharge du ventricule gauche. L'effet des nitrates à longue durée d'action semble surtout périphérique. Malgré la dilatation des artères coronaires, rien ne prouve irréfutablement que le dinitrate d'isosorbide soulage la douleur cardiaque ischémique par une augmentation du débit sanguin coronarien.

Lorsqu'il est administré par voie sublinguale, le dinitrate d'isosorbide commence à agir en deux à cinq minutes et sa durée d'action est de une à deux heures. Après une administration orale, le soulagement de l'angine de poitrine commence à se faire sentir en 30 minutes et dure de 4 à 6 heures.

Le dinitrate d'isosorbide est métabolisé en 2-mononitrate d'isosorbide et en 5-mononitrate d'isosorbide. Après la prise d'une dose orale unique, 80 % à 100 % de la quantité absorbée est excrétée dans l'urine en 24 heures, principalement sous forme de métabolites.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

ISDN (dinitrate d'isosorbide) est indiqué dans la prévention de la douleur cardiaque ischémique associée à une insuffisance coronarienne. Le dinitrate d'isosorbide pourrait être associé à une réduction du nombre, de la durée et de la gravité des attaques d'angine, à une augmentation de la tolérance à l'effort et à une diminution des besoins en nitroglycérine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Quoique le dinitrate d'isosorbide puisse être utilisé pour maîtriser l'angine de poitrine consécutive à un infarctus du myocarde, il est conseillé de suspendre le traitement en présence d'un choc cardiogénique ou du risque d'un tel choc.

Hypersensibilité au dinitrate d'isosorbide.

L'utilisation concomitante d'ISDN (dinitrate d'isosorbide) de manière régulière et/ou intermittente avec VIAGRA® (citrate de sildénafil) est absolument contre-indiquée.

## **MISES EN GARDE**

Les données étayant l'utilisation de nitrates durant les premiers jours de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (la période durant laquelle les résultats cliniques et les analyses de laboratoire sont instables) sont insuffisantes pour établir l'innocuité.

## **PRÉCAUTIONS**

Le dinitrate d'isosorbide doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome. Ce médicament est un vasodilatateur puissant qui provoque, lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques à certaines personnes, une légère diminution de la tension artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm Hg). Le médicament devrait être utilisé avec prudence chez les patients sujets à l'hypotension ou qui pourraient en présenter. Il en va de même des patients souffrant d'une insuffisance rénale, l'effet hypotenseur pouvant entraîner une réduction dangereuse du débit sanguin rénal.

Une tolérance à ce médicament ainsi qu'une tolérance croisée avec d'autres nitrites et nitrates pourraient survenir.

### **Interaction médicamenteuse**

L'utilisation concomitante de VIAGRA<sup>®</sup> (citrate de sildénafil) et d'ISDN (dinitrate d'isosorbide) pourrait en potentialiser l'effet hypotenseur et aboutir à une hypotension menaçant le pronostic vital, se traduisant par une syncope ou un infarctus du myocarde et la mort. Par conséquent, VIAGRA<sup>®</sup> (citrate de sildénafil) ne devrait pas être administré aux patients qui suivent un traitement par ISDN (dinitrate d'isosorbide).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Comme la nitroglycérine et d'autres nitrates, ce médicament est associé à des céphalées vasculaires qui peuvent être graves et persistantes. Cet effet indésirable survient surtout au début

du traitement. Généralement, les céphalées peuvent être maîtrisées par une réduction temporaire de la dose, l'administration concomitante d'analgésiques appropriés ou la prise du médicament durant les repas. Ces céphalées disparaissent habituellement après une semaine de traitement continu et ininterrompu. Il est généralement préférable de notifier ce risque de céphalées au patient, de même que leur importance pour la prévention de l'angine. Des dermatites médicamenteuses et/ou exfoliatives surviennent occasionnellement. Des signes d'ischémie cérébrale associés à une hypotension orthostatique, tels que la faiblesse et des vertiges transitoires, peuvent parfois se manifester. Une vasodilatation cutanée associée à des bouffées vasomotrices peut survenir. On note rarement une sensibilité marquée aux effets hypotenseurs du médicament et une réponse sévère (nausées, vomissements, agitation, diaphorèse et collapsus) que l'alcool pourrait aggraver. Le dinitrate d'isosorbide peut antagoniser les effets de l'histamine et de l'épinéphrine, de l'acétylcholine et d'agents semblables.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### Symptômes

Liés à la vasodilatation; rougeurs de la peau, céphalées, nausées, vertiges et hypotension.

### Traitement

Lavage gastrique. Le traitement d'appoint et symptomatique doit notamment consister en de l'oxygène d'appoint et en l'administration d'amines vasopressives si les circonstances l'indiquent (la norépinéphrine convient).

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION****Comprimés sublinguaux (les comprimés se dissolvent dans la bouche en 20 secondes)**

De 5 à 10 mg par voie sublinguale, toutes les 2 à 4 heures pour la prévention de l'angine aiguë; on peut administrer une dose complémentaire de 5 à 10 mg par voie sublinguale avant des situations stressantes susceptibles de provoquer une attaque d'angine.

**Comprimés Titradose**

De 5 à 30 mg par voie orale quatre fois par jour, selon la réponse thérapeutique et la réaction du patient.

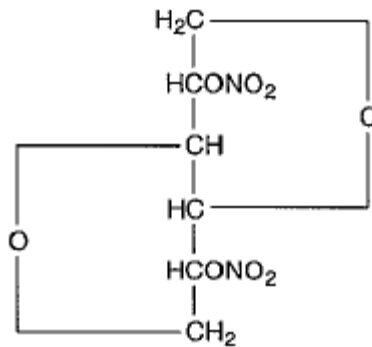
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Dinitrate d'isosorbide

Nom chimique : Dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

Formule structurelle :



Formule moléculaire :  $C_6H_8N_2O_8$

Poids moléculaire : 236,14

Description : Le dinitrate d'isosorbide est un composé cristallin blanc et inodore.  
Peu soluble dans l'eau, il est très soluble dans l'acétone, l'éther et

l'alcool. Son point de fusion est à 70 °C; sa rotation optique est de +134 (c = 1,0, alcool, 20 °C).

### Composition

En plus du dinitrate d'isosorbide, l'ingrédient actif, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal (comprimés à 5 et 30 mg seulement) et laque d'aluminium rouge D&C n° 30 (comprimés à 5 mg seulement).

### Stabilité et recommandations relatives à l'entreposage

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

ISDN sublingual à 5 mg : Chaque comprimé sublingual rond, plat et rose, portant l'inscription « 5 » d'un côté, contient 5 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

ISDN oral à 10 mg : Chaque comprimé rainuré, plat, rond et blanc, portant l'inscription « 10 » d'un côté, contient 10 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en flacons de 100 et 1 000 comprimés, et en emballage de 100 doses unitaires (10x10).



ISDN oral à 30 mg : Chaque comprimé rainuré, plat, rond et blanc, portant l'inscription « 30 » d'un côté, contient 30 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en flacons de 100 et 1 000 comprimés, et en emballage de 100 doses unitaires (10x10).

## **PHARMACOLOGIE**

Le dinitrate d'isosorbide (ISDN) dilate les muscles lisses vasculaires de tout l'organisme. Il exerce le plus d'effets sur le système veineux et un effet moindre sur la circulation artérielle.

Mason et ses collaborateurs ont étudié les effets de la nitroglycérine sur la circulation périphérique de volontaires sains. La tension artérielle moyenne a légèrement diminué, le débit sanguin de l'avant-bras a augmenté, la résistance vasculaire de l'avant-bras calculée a diminué de 35 % en moyenne, et le tonus veineux de 19 % en moyenne. Les modifications de ces quatre variables étaient statistiquement significatives.

Goffredo et ses collaborateurs ont mesuré les changements du diamètre vasculaire coronaire de chiens après l'administration d'ISDN à 1 mg par voie intradermique, d'ISDN à 2 mg par voie intraveineuse, d'ISDN à 40 mg par voie orale sous forme de comprimés écrasés, et d'ISDN à 40 mg sous forme de comprimés intacts. Les administrations intradermiques et intraveineuses du médicament ont entraîné une dilatation coronarienne moyenne de 7 %, les effets de l'administration intraveineuse se sont estompés un peu plus rapidement que ceux associés à l'administration intradermique. La vasodilatation était aussi clairement mesurable après les administrations du médicament par voie orale, quoique les effets aient été plus prononcés avec les comprimés écrasés.

Comme pour les autres nitrates, le mécanisme d'action précis d'ISDN sur les cellules du muscle lisse des vaisseaux sanguins n'a pas été déterminé. Il semblerait qu'ISDN et un composé connexe se lient au site spécifique du récepteur des nitrates de la paroi vasculaire pour réagir avec le groupe sulfhydryle et produire un ion nitrite qui est un agent de relâchement généralisé du muscle lisse.

Needleman et ses collaborateurs ont démontré que l'incubation de bandes aortiques de lapin avec du trinitrite de glycéryle à pH alcalin entraînait la formation d'ions nitrites et une perte nette de sulfhydryle titrable. Un lien direct entre la contractilité tissulaire et la présence de groupes sulfhydriles a également été démontré.

La tolérance au nitrate a été induite *in vitro* par l'incubation de bandes aortiques avec du trinitrite de glycéryle. Cette tolérance a été neutralisée par des agents disulfure réducteurs, ce qui démontre que l'oxydation du site sulfhydryle du récepteur explique la réduction de l'efficacité des nitrates. Les mêmes résultats ont été obtenus lorsqu'une tolérance est apparue *in vivo* chez des rats (100 mg/kg t.i.d., 3 jours). Les aortes thoraciques d'animaux tolérants au nitrate présentaient un changement de l'ordre d'environ 500 de la sensibilité *in vitro* au trinitrite glycéryle, laquelle pouvait toutefois revenir à la normale après un traitement par le dithiothréitol.

Après son administration orale, l'ISDN semble rapidement absorbé. Des expériences de dialyse à l'équilibre laissent penser qu'il ne se lie pas abondamment aux protéines plasmatiques. Lors d'une étude récente, l'élimination d'ISDN se faisait de manière nettement bi-exponentielle, avec des demi-vies d'environ 1,5 et 4 heures pour les phases alpha et bêta, respectivement. Toujours d'après cette étude, les concentrations plasmatiques d'ISDN après son administration à long

terme étaient en général plus élevées que celles obtenues après l'administration de doses uniques comparables.

Lorsqu'administré par voie sublinguale, ISDN est absorbé rapidement et pour l'essentiel complètement. Des études récentes montrent que son élimination est conforme à un modèle cinétique du premier ordre (modèle à 1 compartiment) avec une demi-vie d'environ 30 minutes.

Les nitrates sont rapidement métabolisés dans le foie par des glutathiones réductases. Des études récentes indiquent qu'il existe une large variation interindividuelle en ce qui a trait aux caractéristiques pharmacocinétiques d'ISDN, et que certains des métabolites sont également actifs. Il a été établi que les 2- et 5-mononitrate d'isosorbide exercent un effet hémodynamique moindre mais de plus longue durée qu'ISDN.

Les métabolites actifs pourraient donc contribuer à la durée d'action d'ISDN. L'élimination s'effectue par voie urinaire et elle est de pratiquement 100 % 24 heures après l'administration. On ne retrouve pas d'ISDN intact dans l'urine. De 20 à 30 % de la dose est excrété sous forme de 5-ISMN et de 2-ISMN, isosorbide et isoïodide. Le reste est excrété principalement sous forme de glucuronide d'éther de 5-ISMN et d'isosorbide.

## **TOXICOLOGIE**

Suivant l'administration du médicament chez des rats, il a été établi que la  $DL_{50}$  était d'environ 1 100 mg/kg de poids corporel.

La toxicité orale chronique a été déterminée chez le rat et le chien. Les doses suivantes ont été employées lors des études de toxicité chronique :

Rats : 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, et témoins.

Chiens : 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, et témoins.

Les rats et les chiens mâles ayant reçu les doses les plus élevées ont présenté une diminution de leur courbe de croissance comparativement aux animaux témoins et à ceux ayant reçu des doses plus faibles. L'examen histologique des tissus n'a révélé aucun signe de lésions toxiques. Aucun effet sur la moelle osseuse, le système hématopoïétique ou le sang périphérique n'a été décelé. L'examen d'échantillons sanguins de chiens à la recherche de méthémoglobine n'a pas révélé de quantités significatives de ce pigment.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Lorimer AR. Angina pectoris. Desmond GJ ed, Churchill Livingstone, London, New York. 1977: 203.
2. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med* 1980; 302: 1234.
3. Litchfield MH. Recent views on the mechanisms of nitrate ester metabolism. *Drug Metab Rev* 1971; 20: 239.
4. Johnson EM Jr, Harkey AB, Blehm DJ, Needleman P. Clearance and metabolism of organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1972, 182: 56.
5. Needleman P, Lang S, Johnson EM Jr. Organic nitrates: relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181: 489.
6. Danahy DT, Burwell DT, Aronow WS, Prakash R. Sustained hemodynamic and anti-anginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate. *Circulation* 1977; 55: 381.
7. Thadani U, Fung H-L, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in the treatment of angina pectoris: dose-response relationship and duration of action during acute therapy. *Circulation* 1980; 62: 491.
8. Danahy DT, Aronow WS. Hemodynamics and anti-anginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 1977; 56: 205.
9. Glancy DL, Richter MA, Ellis V., Johnson, W. Effect of swallowed isosorbide dinitrate on blood pressure, heart rate, and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1977; 62: 39.
10. Abrams J. Nitrate tolerance and dependence. *Am Heart J* 1980; 99: 113.
11. Baxter RH, Lennox IM. Increased exercise tolerance with nitrates in beta-blockaded patients with angina. *Br Med J* 1977; 2: 550
12. Fung H-L. McNiff EF, Ruggirello D. Darke A, Thadani V. Parker JO. Kinetics of isosorbide dinitrate and relationships to pharmacological effects. *Brit J Clin Pharmacol* 1981; 11: 579.
13. Mason DT, Braunwald E. The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 1965; 32: 755.
14. Assinder D, Chasseaud L, Taylor T. Plasma isosorbide dinitrate concentrations in human subjects after administration of standard and sustained-release formulations. *J Pharm Sci* 1977; 66: 775.
15. Sporn-Radun S, Betzein G, Kaufmann B, Liede., Abshagen U: Effects and pharmacokinetics of isosorbide dinitrate in normal man. *Eur J Clin Pharm* 1980; 18: 237.

16. Poliner L, Ritter W, Wohl A, Nixon JV, Willerson JI. Comparative hemodynamic effects of oral and sublingual isosorbide dinitrate in patients with coronary insufficiency. *Clin Res* 1976; 24: 5A.