

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

MINITRAN^{MC} 0,2 mg/h
MINITRAN^{MC} 0,4 mg/h
MINITRAN^{MC} 0,6 mg/h

(nitroglycérine)

Système de libération transdermique

Débit de libération *in vivo* de 0,2 mg/h, 0,4 mg/h et 0,6 mg/h

Antiangineux

Valeant Canada S.E.C.
2150, boulevard St-Elzéar, Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de rédaction :
Le 6 mars 2013

Date de révision :
Le 19 août 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 184516

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	14
MÉTABOLISME	15
TOXICOLOGIE	15
RÉRÉRENCES.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	18

MINITRAN^{MC}
(nitroglycérine)

MINITRAN 0,2 mg/h (libération *in vivo* = 0,2 mg/h, 6,7 cm²)

MINITRAN 0,4 mg/h (libération *in vivo* = 0,4 mg/h, 13,3 cm²)

MINITRAN 0,6 mg/h (libération *in vivo* = 0,6 mg/h, 20,0 cm²)

Antiangineux

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ensemble des excipients
Transdermique	Système de libération transdermique MINITRAN ^{MC} 0,2 mg/h (Libération <i>in vivo</i> = 0,2 mg/h, 6,7 cm ²) MINITRAN ^{MC} 0,4 mg/h (Libération <i>in vivo</i> = 0,4 mg/h, 13,3 cm ²) MINITRAN ^{MC} 0,6mg/h (Libération <i>in vivo</i> = 0,6 mg/h, 20,0 cm ²)	Adhésif hypoallergène de qualité médicale à base de polymère d'acrylate

Le système de libération transdermique MINITRAN^{MC} (nitroglycérine) est présenté sous forme de timbre conçu pour assurer une libération contrôlée continue de nitroglycérine à travers la peau intacte. Le débit de libération de la nitroglycérine est linéairement dépendant de la surface du timbre appliqué sur la peau; chaque cm² du timbre appliqué sur la peau libère environ 0,03 mg de nitroglycérine par heure. Ainsi, les timbres de 6,7, 13,3 et 20 cm² libèrent environ 0,2, 0,4 et 0,6 mg de nitroglycérine par heure, respectivement. La nitroglycérine excédentaire contenue dans chaque timbre sert de réservoir et n'est pas libérée lors d'une utilisation normale. Après 12 heures, par exemple, chaque système aura libéré environ 14 % de son contenu initial de nitroglycérine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MINITRAN (nitroglycérine) utilisé de façon intermittente (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) est indiqué pour la prévention des crises angineuses chez les patients atteints d'angine de poitrine stable associée à une coronaropathie. MINITRAN peut être utilisé en association avec d'autres antiangineux, tels les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

MINITRAN n'est pas conçu pour le soulagement immédiat des crises angineuses aiguës. La nitroglycérine à administration sublinguale doit être utilisée dans cette indication.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la nitroglycérine ou à d'autres nitrates, ou aux nitrites
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée aux ingrédients du timbre
- Insuffisance circulatoire aiguë associée à une hypotension marquée (état de choc ou collapsus)
- L'utilisation concomitante de MINITRAN (nitroglycérine), de façon continue ou intermittente, et de VIAGRA* (citrate de sildénafil) ou de tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), comme CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil), est absolument contre-indiquée
- Ne pas prescrire MINITRAN aux patients qui prennent ADEMPAS* (riociguat), un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, pour traiter une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ou une hypertension artérielle pulmonaire. Leur utilisation concomitante peut causer de l'hypotension.
- Hypotension orthostatique
- Insuffisance myocardique causée par une obstruction (p. ex., sténose aortique ou mitrale, ou péricardite constrictive)
- Pression intracrânienne accrue
- Pression intraoculaire accrue
- Anémie grave

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation concomitante de MINITRAN^{MC}, que ce soit de façon continue ou intermittente, et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tel que VIAGRA* (sildénafil), CIALIS* (tadalafil) et LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil) est absolument contre-indiquée, car les inhibiteurs de la PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de MINITRAN^{MC}, ce qui peut accroître gravement l'effet hypotensif de MINITRAN^{MC}.

Généralités

RENSEIGNEMENTS À TRANSMETTRE AU PATIENT

Des maux de tête quotidiens peuvent parfois accompagner le traitement par la nitroglycérine. Ces maux de tête peuvent être le signe que le médicament agit. Le patient doit résister à la tentation de modifier le schéma posologique de la nitroglycérine pour éviter les maux de tête, car la disparition de ceux-ci peut être associée à une perte d'efficacité antiangineuse.

Après une utilisation normale, il reste assez de nitroglycérine dans le timbre à jeter pour constituer un danger potentiel pour les enfants et les animaux de compagnie.

Un dépliant à l'intention du patient est fourni avec les timbres (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Cardiovasculaire

MINITRAN (nitroglycérine) doit être retiré avant de procéder à une cardioversion ou à une défibrillation, et avant une diathermie, car il peut endommager les électrodes ou causer des brûlures au patient.

Les effets bénéfiques et l'innocuité de la nitroglycérine transdermique chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde ou atteints d'insuffisance cardiaque congestive n'ont pas été établis. Lorsque MINITRAN (nitroglycérine) est utilisé dans de tels cas, une surveillance clinique ou hémodynamique est nécessaire afin d'éviter les risques d'hypotension et de tachycardie.

Des céphalées ou des symptômes d'hypotension, tels une faiblesse ou des étourdissements, peuvent survenir, en particulier lorsque le patient qui est en position couchée se lève rapidement. Le cas échéant, il peut être nécessaire de réduire la dose ou de cesser le traitement.

La nitroglycérine doit être utilisée avec prudence chez les patients sujets à l'hypotension ou susceptibles de souffrir d'hypotension. MINITRAN (nitroglycérine) doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une déplétion volumique en raison d'un traitement diurétique ou une pression systolique faible (p. ex., inférieure à 90 mm Hg). Une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine de poitrine peuvent accompagner une hypotension provoquée par la nitroglycérine.

Le traitement par un nitrate peut aggraver l'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Dépendance/tolérance

Les travailleurs, qui ont été exposés pendant une longue période à des doses indéterminées (mais probablement élevées) de nitroglycérine, présentent une tolérance manifeste. De plus, ces travailleurs présentent une dépendance physique comme le montrent les cas de douleurs thoraciques, d'infarctus aigu du myocarde et même de mort subite lors d'un arrêt temporaire de l'exposition à la nitroglycérine. Des études cliniques auprès de patients souffrant d'angine de poitrine ont rapporté que les crises angineuses pouvaient être déclenchées plus facilement et que des effets hémodynamiques de rebond pouvaient survenir peu de temps après le retrait du nitrate. L'importance de ces observations en ce qui a trait à l'utilisation clinique systématique de la nitroglycérine n'a pas été clairement élucidée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler toute aggravation des symptômes angineux au cours des périodes sans médicament.

Une tolérance croisée à la nitroglycérine et à d'autres nitrates ou aux nitrites peut survenir (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'administration concomitante d'autres nitrates à action prolongée peut nuire à l'intégrité de l'intervalle sans nitrate et doit donc être évitée. Au fur et à mesure que s'établit la tolérance aux timbres de nitroglycérine, l'effet de la nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'effort diminue sensiblement, bien qu'il soit encore observable.

Hématologique

MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

Les cas de méthémoglobinémie d'importance clinique sont rares aux doses habituelles de nitroglycérine. La formation de méthémoglobine est reliée à la dose. Cependant, en présence d'anomalies génétiques de l'hémoglobine favorisant la formation de méthémoglobine, même les doses habituelles de nitrates organiques peuvent entraîner la production de concentrations nocives de méthémoglobine. La plupart des laboratoires cliniques peuvent effectuer le dosage de la méthémoglobine. Une méthémoglobinémie doit être soupçonnée chez tout patient qui présente des signes de libération insuffisante d'oxygène malgré un débit cardiaque normal et une PO₂ artérielle adéquate.

La méthémoglobinémie se traduit généralement par un aspect brun chocolat du sang, sans changement de couleur lorsque le sang est exposé à l'air. En présence de méthémoglobinémie, il peut être nécessaire d'administrer 1 à 2 mg/kg d'une solution de bleu de méthylène à 1 % par injection intraveineuse.

Neurologique

Le patient peut aussi éprouver une sensation de tête légère en position debout, particulièrement juste après s'être levé d'une position couchée ou assise. Cet effet peut être plus fréquent si le patient a par ailleurs consommé de l'alcool.

En raison du risque de lipothymie ou d'étourdissements, le temps de réaction des patients peut être altéré lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine, notamment au début du traitement.

Respiratoire

Il faut user de prudence chez les patients présentant une hypoxémie artérielle due à une anémie (voir CONTRE-INDICATIONS), car la biotransformation de la nitroglycérine est réduite chez ces patients. De même, la prudence s'impose chez les patients présentant une hypoxémie et un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion en raison d'une pneumopathie ou d'une insuffisance cardiaque ischémique. Les patients présentant une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une ischémie cérébrale ont souvent des anomalies des voies aériennes de petit calibre (plus particulièrement une hypoxie alvéolaire). Dans ces cas, une constriction des vaisseaux pulmonaires peut survenir afin de redistribuer le sang des régions d'hypoxie alvéolaire vers des régions pulmonaires mieux ventilées. À cause de son puissant effet vasodilatateur, la nitroglycérine peut annuler cette vasoconstriction protectrice et, de ce fait, augmenter le flux sanguin vers les régions peu ventilées, aggravant ainsi le déséquilibre du rapport ventilation/ perfusion, et réduire encore plus la pression partielle d'oxygène (PO₂) dans les artères.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On ne sait pas si la nitroglycérine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à la mère pendant la grossesse, ou si elle peut nuire à la capacité de reproduction. Par conséquent, on ne doit

utiliser MINITRAN (nitroglycérine) que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si la nitroglycérine passe dans le lait maternel chez les humains. Il faut donc peser les bienfaits pour la mère par rapport aux risques pour le nourrisson.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de MINITRAN (nitroglycérine) chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne peut formuler de recommandations sur son usage chez les enfants.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de MINITRAN chez les personnes âgées n'ont pas été établies. Dans la littérature, d'autres données cliniques indiquent que les personnes âgées sont plus sensibles aux nitrates, de sorte que la nitroglycérine à des doses thérapeutiques peut entraîner de l'hypotension et un risque accru de chute. De façon générale, on déterminera avec prudence la dose à prescrire à un patient âgé. L'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque étant plus fréquente chez les personnes âgées, de même que la présence d'autres maladies ou la prise d'autres médicaments, il conviendra de commencer par une dose à la limite inférieure de la plage thérapeutique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Une céphalée, parfois intense, est l'effet indésirable le plus souvent signalé. La céphalée peut être récurrente et survenir lors de chaque dose quotidienne, notamment lorsque la dose de nitroglycérine est élevée. Les céphalées peuvent être traitées par l'administration concomitante d'un analgésique léger. Si les céphalées ne répondent pas à ce traitement, la posologie de la nitroglycérine doit être réduite ou le traitement, interrompu. Des épisodes transitoires de sensation de tête légère, qui peuvent être liés à des fluctuations de la pression artérielle, peuvent aussi survenir. L'hypotension est rare, mais chez certains patients, sa gravité justifie l'arrêt du traitement.

Une rougeur cutanée, accompagnée ou non d'un prurit local peu intense ou d'une sensation de brûlure légère, ainsi qu'une dermatite allergique de contact peuvent quelquefois survenir. Toute rougeur cutanée légère disparaît habituellement dans les quelques heures suivant le retrait du timbre. Il faut changer régulièrement l'emplacement des timbres afin de prévenir une irritation locale.

Les réactions indésirables signalées moins fréquemment sont les suivantes : étourdissements, lipothymie, rougeur du visage, et hypotension orthostatique qui peut être associée à une tachycardie réflexe. Une syncope, une angine de poitrine progressive et une hypertension de rebond ont été rapportées, quoique peu fréquemment. Les nausées et les vomissements sont rares.

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

L'utilisation concomitante de MINITRAN (nitroglycérine), que ce soit de façon continue ou intermittente, et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tel que VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil) et LEVITRA* (vardénafil) est absolument contre-indiquée, car les inhibiteurs de la PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de MINITRAN, ce qui peut amplifier l'effet hypotensif de MINITRAN. Une hypotension très grave peut survenir et causer une syncope ou un infarctus du myocarde, et même la mort. VIAGRA* (citrate de sildénafil) et les autres inhibiteurs de la PDE5 ne doivent donc pas être administrés aux patients traités par MINITRAN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le traitement concomitant par d'autres vasodilatateurs, ainsi que par des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'ECA, des bêtabloquants, des diurétiques, des antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques et des neuroleptiques peut amplifier l'effet hypotensif de MINITRAN. Un réglage de la dose peut être nécessaire.

L'utilisation concomitante de MINITRAN et d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble comme ADEMPAS* (riociguat) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Une hypotension orthostatique symptomatique marquée a été rapportée lorsque des inhibiteurs calciques et des nitrates organiques ont été utilisés de façon concomitante. Des réglages de la posologie des médicaments de ces deux classes thérapeutiques peuvent être nécessaires.

L'administration concomitante de MINITRAN et de dihydroergotamine peut augmenter la biodisponibilité de la dihydroergotamine. Les patients présentant une coronaropathie doivent donc faire l'objet d'une attention particulière, puisque l'antagonisme de la dihydroergotamine sur l'effet de la nitroglycérine peut entraîner une vasoconstriction coronarienne.

On ne peut pas non plus écarter la possibilité que l'ingestion d'acide acétylsalicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens puisse réduire la réponse au traitement par les nitrates et la nitroglycérine

Interactions médicament-aliment

L'alcool peut amplifier la sensibilité à l'effet hypotensif des nitrates.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été déterminées.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été déterminées.

Effets au médicament sur le style de vie

En raison du risque de lipothymie ou d'étourdissements, le temps de réaction des patients peut être altéré lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine, notamment au début du traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Prévention de la tolérance

Certaines études cliniques contrôlées ayant utilisé des épreuves de tolérance à l'effort ont montré le maintien de l'efficacité lorsque les timbres étaient appliqués de façon continue. Cependant, la grande majorité de ces études contrôlées a aussi montré l'apparition d'une tolérance à la nitroglycérine (c.-à-d. un épuisement complet de son effet) dès la première journée. Des augmentations de la posologie, même jusqu'à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées généralement, n'ont pas empêché l'apparition d'une tolérance.

Cependant, la tolérance peut être prévenue ou atténuée par l'utilisation d'un schéma posologique intermittent. Bien que l'intervalle minimal sans nitrate n'ait pas été défini, les études cliniques ont démontré qu'un schéma posologique approprié comporterait une période quotidienne de port du timbre de nitroglycérine de 12 à 14 heures et une période quotidienne sans timbre de 10 à 12 heures. La période sans timbre doit coïncider avec celle où une crise angineuse est le moins susceptible de se produire (habituellement la nuit). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler une aggravation de l'angine de poitrine au cours de la période sans timbre. Un réglage de la médication de fond peut être nécessaire.

La dose de MINITRAN (nitroglycérine) doit être réévaluée régulièrement pour assurer une maîtrise continue de l'angine de poitrine.

Posologie recommandée et modification posologique

Schéma posologique quotidien

Le schéma posologique quotidien est établi pour un traitement intermittent en vue de prévenir la survenue d'une tolérance à la nitroglycérine. La dose optimale doit être choisie en fonction de la réponse clinique, des réactions indésirables et des effets du traitement sur la pression artérielle.

La dose de départ suggérée se situe entre 0,2 mg/h et 0,4 mg/h. L'administration intermittente de doses entre 0,2 mg/h et 0,8 mg/h pendant au moins un mois (durée de la plus longue étude) a procuré une efficacité continue de 12 heures par jour. Bien que l'intervalle minimal sans nitrate n'ait pas été défini, les données montrent qu'une période de 10 à 12 heures est suffisante (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, un schéma posologique approprié comporterait l'application quotidienne d'un timbre de nitroglycérine pendant 12 à 14 heures au cours de la période de veille et le retrait du timbre pendant 10 à 12 heures, habituellement pendant la nuit.

Administration

Application des timbres

MINITRAN (nitroglycérine) doit être appliqué sur la poitrine, les épaules, la partie supérieure du bras ou le dos; il ne doit pas être appliqué sur les extrémités distales. La région cutanée doit être dépourvue de poils afin de permettre un contact direct entre la peau et le timbre. Si la présence de poils est susceptible de nuire à l'adhérence du timbre, la région peut être rasée légèrement. La peau doit être propre, sèche et sans irritation ni éraflures. L'application d'un nouveau timbre doit toujours être faite à un emplacement différent. Il est parfois nécessaire d'appliquer plus d'un timbre pour

administrer la dose optimale. Après son utilisation, le timbre doit être mis au rebut hors de la portée des enfants ou d'autres personnes, ou des animaux domestiques, afin d'éviter toute application ou ingestion accidentelle.

SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage de nitroglycérine peut entraîner les troubles suivants : hypotension grave, céphalées pulsatiles persistantes, vertiges, palpitations, troubles visuels, bouffées vasomotrices et transpiration (la peau devenant par la suite froide et cyanosée), nausées et vomissements (pouvant être accompagnés de coliques et même de diarrhée sanglante), syncope (notamment en position debout), méthémoglobinémie accompagnée de cyanose, hyperpnée initiale, dyspnée et respiration lente, pouls lent (dicrote et intermittent), bloc cardiaque, bradycardie, augmentation de la pression intracrânienne accompagnée de symptômes cérébraux de fièvre, de confusion et de coma, ces symptômes pouvant être suivis de paralysie, de convulsions cloniques et de collapsus circulatoire causant la mort.

Traitement

Allonger le patient comme dans les cas d'état de choc et le garder confortablement au chaud. Enlever le timbre MINITRAN (nitroglycérine). Un mouvement passif des extrémités peut favoriser le retour veineux. Administrer de l'oxygène et assurer une ventilation artificielle au besoin. L'épinéphrine n'est pas efficace pour inverser les événements hypotensifs graves associés au surdosage; l'épinéphrine et les produits apparentés sont contre-indiqués dans ce cas.

Une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée ou d'une solution similaire peut être nécessaire pour la restauration d'un volume central suffisant. Cependant, cette restauration n'est pas sans risques chez les patients atteints d'une néphropathie ou d'une insuffisance cardiaque congestive. Le traitement du surdosage de nitroglycérine est délicat et difficile chez ces patients, et une surveillance effractive peut être nécessaire.

La méthémoglobinémie doit être traitée au moyen de bleu de méthylène si le patient présente une hypoxie qui se manifeste par des symptômes cardiaques ou des effets sur le système nerveux central. La dose initiale est de 1 à 2 mg/kg par perfusion intraveineuse durant 5 minutes. On doit mesurer à nouveau le taux de méthémoglobine 30 minutes après la dose initiale. Si le taux demeure élevé et que le patient présente encore des symptômes, administrer une autre dose de 0,5 à 1,0 mg/kg. Les contre-indications du bleu de méthylène incluent les cas confirmés de déficit en NADH-méthémoglobine-réductase ou de déficit en G6PD. Les nourrissons de moins de 4 mois ne répondent pas toujours au traitement par le bleu de méthylène en raison de l'immaturation de la NADH-méthémoglobine-réductase. L'exsanguino-transfusion s'est avérée efficace chez les patients très malades dont la méthémoglobinémie est réfractaire au traitement.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action pharmacologique de la nitroglycérine est le relâchement des muscles lisses des vaisseaux sanguins et la dilatation consécutive des artères et des veines périphériques, avec une action plus marquée sur les veines. La dilatation des vaisseaux postcapillaires, notamment les veines de gros calibre, favorise l'accumulation du sang dans les vaisseaux périphériques et diminue le retour veineux vers le cœur, réduisant ainsi la pression télédiastolique ventriculaire gauche (précharge). Le relâchement au niveau des artéριοles réduit la résistance vasculaire générale et la pression artérielle (postcharge). Une dilatation des artères coronaires survient également. L'importance relative de la diminution de la précharge, de la postcharge et de la vasodilatation coronarienne n'a pas été définie.

Les schémas posologiques de la plupart des médicaments utilisés de façon prolongée sont conçus pour assurer continuellement des concentrations plasmatiques supérieures à la concentration minimale efficace. Cette stratégie est probablement inappropriée dans le cas des nitrates organiques. Certaines études cliniques contrôlées ayant utilisé des épreuves de tolérance à l'effort ont montré le maintien de l'efficacité lorsque les timbres étaient appliqués de façon continue. Cependant, la grande majorité de ces études contrôlées a aussi montré l'apparition dès la première journée d'une tolérance à la nitroglycérine (c.-à-d. un épuisement complet de son effet démontré par l'épreuve de tolérance à l'effort). Une tolérance a été observée même lorsque des doses supérieures à 4 mg/heure ont été administrées de façon continue. Cette dose est largement supérieure à la dose efficace, qui se situe entre 0,2 et 0,8 mg/heure, lorsque le traitement est intermittent.

L'efficacité des nitrates organiques est rétablie après une période sans nitrate dans l'organisme. Des intervalles sans médicament de 10 à 12 heures sont suffisants pour assurer le retour d'une réponse thérapeutique. Plusieurs études ont démontré que l'administration intermittente de nitroglycérine, à des doses de 0,4 à 0,8 mg/h (timbres de 20 à 40 cm²) avaient permis d'accroître la capacité d'effort pendant une période pouvant atteindre 8 heures, et pouvant s'étendre généralement jusqu'à 12 heures.

Les résultats d'une étude clinique contrôlée suggèrent que l'utilisation intermittente de nitrates peut être associée à une réduction de la tolérance à l'effort au cours de la dernière partie de l'intervalle sans nitrate, comparativement au placebo. L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.

Une autre étude clinique a montré une augmentation des crises d'angine nocturnes au cours de la période sans médicament chez certains patients traités par la nitroglycérine comparativement aux sujets ayant reçu le placebo; par conséquent, la possibilité d'une augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises d'angine doit être prise en considération au cours des intervalles sans nitrate. Cependant, une étude clinique contrôlée, regroupant 291 patients atteints d'angine de poitrine et soumis à une épreuve de tolérance à l'effort 4 heures après l'administration de MINITRAN, n'a fourni aucune preuve significative de tolérance vasculaire ou de crises angineuses de rebond au cours d'un traitement intermittent de longue durée.

Pharmacocinétique

Absorption

Lorsque MINITRAN (nitroglycérine) est appliqué sur la peau, la nitroglycérine traverse la peau de façon continue et est absorbée dans la grande circulation. Ainsi, l'ingrédient actif atteint les zones cibles avant d'être inactivé par le foie.

Distribution

Chez des volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques de nitroglycérine à l'état d'équilibre ont été atteintes deux heures après l'application du timbre et sont demeurées stables pendant toute la durée de l'étude (24 heures). Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement après le retrait du timbre.

Métabolisme

La biotransformation de la nitroglycérine en ses métabolites sous forme de nitrates de glycérol, et en nitrate inorganique est rapide et dépend principalement d'une réductase hépatique. Deux principaux métabolites actifs, les dinitroglycérols 1,2 et 1,3, produits de l'hydrolyse de la nitroglycérine, semblent être des vasodilatateurs moins puissants que la nitroglycérine, mais ont une demi-vie plasmatique plus longue. Les dinitrates sont ensuite convertis en mononitrates (biologiquement inactifs sur le plan cardiovasculaire) et, enfin, en glycérol et en dioxyde de carbone. À la suite de son absorption gastro-intestinale, la nitroglycérine subit une importante désactivation de premier passage dans le foie.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de MINITRAN chez les personnes âgées n'ont pas été établies. Dans la littérature, d'autres données cliniques indiquent que les personnes âgées sont plus sensibles aux nitrates, de sorte que la nitroglycérine à des doses thérapeutiques peut entraîner de l'hypotension et un risque accru de chute. En général, on déterminera avec prudence la dose à prescrire à un patient âgé. L'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque étant plus fréquente chez les personnes âgées, de même que la présence d'autres maladies ou la prise d'autres médicaments, il conviendra de commencer par une dose à la limite inférieure de la plage thérapeutique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F). Éviter les conditions extrêmes de température et d'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le système de libération transdermique MINITRAN contient de la nitroglycérine dans un adhésif hypoallergène de qualité médicale à base de polymère d'acrylate. Chaque timbre est présenté dans un sachet sous forme de pellicule laminée métallisée/polymérique.

TIMBRES MINITRAN (nitroglycérine)

Débit de libération <i>in vivo</i> (mg/h)	Surface du timbre (cm²)	Quantité de nitroglycérine dans le timbre (mg)
0,2	6,7	18
0,4	13,3	36
0,6	20,0	54

Les systèmes de libération transdermique MINITRAN (0,2 mg/h, 0,4 mg/h et 0,6 mg/h) sont offerts en boîtes de 30 ou de 100 timbres.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

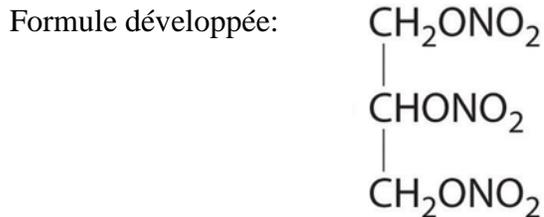
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: nitroglycérine

Nom chimique: trinitrate de 1,2,3-propanetriol xte>

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₃H₅N₃O₉, 227,09



Propriétés physicochimiques: **Description** : la nitroglycérine est un liquide huileux, incolore, légèrement volatil, inodore, et a un goût sucré, aromatique et piquant. **Solubilité (g/mL)** : 1/800 dans l'eau, 1/4 dans l'alcool, 1/120 dans le disulfite de carbone, 1/6 dans l'huile d'amande; miscible dans l'acétone, le chloroforme, l'éther et l'acide acétique glacial; légèrement soluble dans le glycérol et l'éther de pétrole. **Point de fusion** : 13,2 °C

ESSAIS CLINIQUES

Ne s'applique pas à cette monographie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La principale action pharmacologique de la nitroglycérine est le relâchement des muscles lisses. L'efficacité thérapeutique de la nitroglycérine dépend de son action sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins.

La vasodilatation dépend de la dose administrée et touche les lits artériels et veineux, mais elle est plus marquée dans les veines. L'augmentation de la capacité veineuse (accumulation de sang dans les veines) entraîne une réduction du retour veineux vers le cœur, du volume ventriculaire télédiastolique et de la précharge.

De plus, l'effet vasodilatateur sur les vaisseaux résistifs a tendance à réduire la pression artérielle systolique, la tension sur la paroi du ventricule gauche pendant la systole et la postcharge. Ces effets s'additionnent pour réduire les besoins en oxygène du myocarde.

MÉTABOLISME

La nitroglycérine est rapidement métabolisée dans le foie par une glutathion-réductase, une enzyme qui agit sur les nitrates organiques. De plus, des études *in vitro* avec des érythrocytes humains ont montré que la biotransformation de la nitroglycérine avait lieu aussi dans les érythrocytes par un processus enzymatique dépendant des groupes sulfhydryles et par une interaction avec l'hémoglobine réduite.

La quantité d'hémoglobine réduite dans les érythrocytes humains joue un rôle majeur dans l'activité métabolique de ceux-ci, et la prudence est de mise dans les cas d'anémie. Des études chez les animaux ont montré que les tissus vasculaires extrahépatiques (veine fémorale, veine cave inférieure, aorte) jouent également un rôle important dans le métabolisme de la nitroglycérine; cette observation concorde avec la clairance générale importante observée avec les nitrates. Des études *in vitro* ont également montré que la biotransformation de la nitroglycérine survient en même temps que le relâchement des muscles lisses des vaisseaux sanguins; cette observation concorde avec l'hypothèse selon laquelle la biotransformation de la nitroglycérine jouerait un rôle dans le mécanisme de la vasodilatation provoquée par la nitroglycérine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose létale de nitroglycérine administrée par voie intraveineuse a été établie à 83,5 mg/kg chez les cobayes, alors que la dose létale médiane (DL₅₀) par voie intraveineuse est de 43 mg/kg chez les lapins. La dose létale de la nitroglycérine administrée par voie intramusculaire varie de 150 à 500 mg/kg chez les lapins, les cobayes, les rats et les chats. Des doses de 80 à 100 mg/kg administrées par voie orale se sont révélées létales chez les cobayes et les rats. Les signes et les symptômes de toxicité sont, entre autres, la méthémoglobinémie et le collapsus circulatoire entraînant des convulsions et la mort.

Toxicité subaiguë

L'administration sous-cutanée de nitroglycérine à la faible posologie de 0,1 mg/kg/jour pendant 40 jours a entraîné une anémie et une dégénérescence graisseuse du foie chez les chats. Des posologies pouvant atteindre 7,5 ou 15 mg/kg/jour de nitroglycérine ont été administrées par voie sous-cutanée à des chats pendant 50 jours. Deux animaux sont morts après avoir reçu 10 et 20 doses, respectivement. Les animaux survivants ont présenté un ictère et une albuminurie; les nécropsies ont révélé la présence d'hémorragies du cervelet, du cœur, du foie et de la rate.

Irritation dermique

L'irritation dermique due à l'utilisation du système de libération transdermique MINITRAN (nitroglycérine) a été minime et était caractéristique de l'érythème et de l'œdème observés avec les sparadraps médicaux et chirurgicaux hypoallergènes. Le système n'a pas été considéré comme étant un agent sensibilisateur ni comme pouvant provoquer une dermatite photoallergique de contact. Dans l'évaluation de la cytotoxicité utilisant des fibroblastes de souris L929, le système transdermique a été jugé comme étant faiblement cytotoxique, ce qui concorde avec les normes concernant les adhésifs utilisés dans les dispositifs médicaux.

Études sur la reproduction

Une étude sur la reproduction portant sur trois générations de rats a révélé des effets indésirables sur la fertilité, consécutifs à une diminution de l'apport alimentaire et à un état nutritionnel inadéquat ainsi qu'une réduction du gain pondéral chez les femelles et une diminution de la spermatogenèse (accompagnée d'une augmentation du tissu interstitiel) chez les mâles dans le groupe ayant reçu des posologies élevées (363 et 434 mg/kg/jour ajoutés aux aliments des mâles et des femelles, respectivement). Bien que la taille des portées, le poids à la naissance et la viabilité des ratons, les indices de lactation et le poids des ratons au sevrage aient été réduits, aucun effet tératogène spécifiquement provoqué par la nitroglycérine n'a été signalé.

Carcinogénèse

Chez les rats ayant reçu des doses élevées de nitroglycérine dans leurs aliments (363 mg/kg/jour pour les mâles et 434 mg/kg/jour pour les femelles) pendant 2 ans, la fréquence des carcinomes hépatocellulaires ou des nodules néoplasiques (ou des deux) a été de 67 % et celle des tumeurs du tissu interstitiel des testicules (cellules de Leydig) a été d'environ 50 %. Chez les rats mâles ayant reçu des doses moyennes de 31,5 mg/kg/jour et les femelles ayant reçu des doses de 38,1 mg/kg/jour, la fréquence des carcinomes hépatocellulaires ou des nodules néoplasiques, ou des deux, a été de 11 % par rapport à environ 2 % chez les témoins. Chez les souris, les mâles ayant reçu 1022 mg/kg/jour et les femelles ayant reçu 1058 mg/kg/jour pendant la même période n'ont présenté aucune tumeur reliée au traitement.

Mutagenèse

Aucun effet mutagène manifeste provoqué par la nitroglycérine n'a été observé lors d'analyses cytogénétiques de la moelle osseuse et des cellules rénales chez des chiens ayant reçu des doses pouvant atteindre 25 mg/kg/jour de nitroglycérine sous forme de capsules pendant un an, et chez des rats ayant reçu des doses de nitroglycérine allant jusqu'à 363 mg/kg/jour chez les mâles et 434 mg/kg/jour chez les femelles dans leur alimentation pendant 2 ans, ainsi que dans le cadre d'une étude sur la mutation dominante létale chez les rats.

RÉFÉRENCES

1. **Abramowicz M. (éditeur).** Nitroglycerin patches – do they work? *The Medical Letter* 1989;31(796):65-6 (4969)
2. **Falcone C, et al.** [Efficacy of the new transdermal system Minitran in the therapy of stable angina pectoris.] Congress on Cardiovascular Prevention: Italian-Hispanic-Portuguese meeting, PAVIE, 1990 (5488)
3. **Harrison LI, Riedel DJ.** Transdermal nitroglycerin systems – methods for comparison. *Clin Ther* 1991;13(3):361-7. (5990)
4. **Hougham AJ, et al.** Improved skin adherence and patient acceptance in a new transdermal nitroglycerin delivery system. *Clin Ther* 1989;11:23-31. (4491)
5. **Hougham AJ, et al.** Improved comfort and patient acceptance in a novel transdermal nitroglycerin delivery system. *Clin Ther* 1989;11:15-22. (5225)
6. **Hougham AJ, et al.** New transdermal nitroglycerin delivery system: Improved comfort and patient acceptance. *Practical Cardiol* 1989;15:88-9. (5249)
7. **Naito H. et al.** Effects of sublingual nitroglycerin in patients receiving transdermal nitroglycerin for coronary artery disease: Prevention of cross-tolerance. *Clin Cardiol* 1991;14:655-50. (5938)
8. **Parker J, et al.** Intermittent transdermal nitroglycerin. Effective in angina pectoris without tolerance or rebound. *J AM Coll Card* 1994 : IA 484A. (Résumé)
9. **Perrin FV.** Patients give high marks to new nitroglycerin patch. *Drug Topics* 1989:27-8. (4489)
10. **Riedel DJ, et al.** Drug release rates from four sizes of a new transdermal nitroglycerin adhesive patch. *Clin Ther* 1989;11(3):409-16. (4446)
11. **Riedel DJ, et al.** Performance of a new transdermal nitroglycerin adhesive patch formulation. *Clin Ther* 1989;11(2):225-31. (4949)
12. **Rinde-Hoffman D, et al.** Update on nitrate therapy. *J Clin Pharmacol* 1991;31:697-701. (5679)
13. **Shah VP, et al.** Collaborative study results of a dissolution test procedure developed by FDA for nitroglycerin transdermal delivery systems. *Pharmaceutial Forum* 1988:3458-62. (4970)
14. **Whalley DW, Hellestrand KJ.** Clinical benefit of transdermal glycerin trinitrate when used with an eight hour patch-free period. *Aust NZ J Med* 1990;20:677-81. (5521)
15. **Wick KA, et al.** Adhesion-to-skin performance of a new transdermal nitroglycerin adhesive patch. *Clin Ther* 1989;11(3):417-24. (4447)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

MINITRAN^{MC} (Nitroglycérine)

Système de libération transdermique

Le présent feuillet est la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MINITRAN^{MC}. Il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MINITRAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi MINITRAN est-il utilisé?

MINITRAN est utilisé chez les adultes pour prévenir l'angine de poitrine (douleur thoracique). MINITRAN peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antiangineux, tels les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

MINITRAN n'est pas conçu pour le soulagement immédiat des crises angineuses aiguës. La nitroglycérine à administration sublinguale doit être utilisée dans cette indication.

Comment MINITRAN agit-il?

MINITRAN est un timbre qu'on applique sur la peau. Une fois MINITRAN appliqué, la nitroglycérine est lentement absorbée par votre peau et se rend dans votre circulation sanguine. La nitroglycérine libérée par MINITRAN pénètre dans votre corps de façon contrôlée, un petit peu à la fois. La nitroglycérine fait en sorte que vos vaisseaux sanguins se dilatent, ce qui leur permet d'amener plus de sang et d'oxygène au cœur. Vous courez ainsi moins de risque de faire une crise d'angine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas MINITRAN si :

- vous êtes allergique à la nitroglycérine, aux nitrates, aux nitrites ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de la préparation;

- vous avez fait une crise cardiaque récemment ou eu des problèmes cardiaques graves, un AVC (accident vasculaire cérébral) ou un traumatisme crânien;
- vous prenez un médicament pour traiter la dysfonction érectile, comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil);
- vous prenez un médicament pour traiter l'hypertension dans vos poumons, comme ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil);
- vous éprouvez une sensation de tête légère (comme si vous alliez perdre connaissance), vous avez des étourdissements ou vous vous évanouissez lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout (hypotension orthostatique);
- vous souffrez d'un rétrécissement des valvules cardiaques;
- vous souffrez d'un trouble causé par une augmentation de la pression normale du cerveau (pression intracrânienne élevée);
- vous avez une maladie de l'œil appelée « glaucome à angle fermé » ou une autre maladie qui cause une augmentation de la pression dans vos yeux;
- vous souffrez d'une anémie grave (votre sang ne contient pas assez de fer ou de globules rouges).

L'ingrédient médicamenteux est:

Nitroglycérine

Les ingrédients non médicamenteux sont:

Adhésif hypoallergène de qualité médicale à base de polymère d'acrylate

MINITRAN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Le timbre MINITRAN est offert en trois concentrations :

- MINITRAN^{MC} 0,2 mg/h (6,7 cm²)
- MINITRAN^{MC} 0,4 mg/h (13,3 cm²)
- MINITRAN^{MC} 0,6 mg/h (20,0 cm²)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions :

Durant votre traitement par MINITRAN, ne prenez **PAS** de médicament pour traiter l'impuissance (dysfonction érectile), comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil). L'utilisation de MINITRAN en même temps qu'un médicament contre la dysfonction érectile risque de causer une baisse très grave de la pression sanguine (hypotension) qui peut provoquer un évanouissement, une crise cardiaque et la mort.

Avant d'utiliser MINITRAN, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes dans l'une des situations suivantes:

- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire;
- vous faites de la basse pression (hypotension) (médicaments « pour éliminer l'eau »);
- vous souffrez d'angine de poitrine en raison d'une cardiomyopathie hypertrophique;
- vous êtes enceinte ou essayer de le devenir ou vous pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous souffrez de déshydratation parce que vous avez beaucoup vomi ou transpiré ou parce que vous avez eu de fortes diarrhées;
- vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.

MINITRAN et les autres médicaments du même type peuvent entraîner une tolérance après une utilisation prolongée. L'utilisation prolongée peut donc faire en sorte que les crises angineuses redeviennent plus fréquentes. Ne cessez pas d'utiliser MINITRAN de façon soudaine. Si vous souhaitez cesser d'utiliser MINITRAN, informez-en le médecin qui vous l'a prescrit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Avant d'accomplir des tâches qui demandent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à MINITRAN. Ce médicament peut causer des étourdissements, une sensation de tête légère (comme si vous alliez perdre connaissance) ou des évanouissements, surtout après la première dose et après une augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Si vous prenez actuellement des médicaments pour traiter l'impuissance (dysfonction érectile), comme du citrate de sildénafil, du tadalafil, du vardénafil ou tout autre médicament de ce type (qu'on appelle « inhibiteurs de la PDE5 »), l'utilisation de MINITRAN en même temps pourrait causer une baisse très grave de la pression sanguine qui peut provoquer un évanouissement, une crise cardiaque et la mort.

Si vous prenez un de ces médicaments, mais que vous avez besoin de MINITRAN (par exemple pour soulager une douleur au thorax causée par une crise d'angine aiguë), consultez sans tarder pour recevoir des soins d'urgence.

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits du genre.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MINITRAN :

- les médicaments pour traiter l'impuissance (dysfonction érectile), comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil);
- les médicaments pour traiter l'hypertension dans vos poumons, comme ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil);
- d'autres médicaments qui pourraient avoir le même effet que MINITRAN;
- les médicaments pour traiter l'hypertension, tels que :
 - diurétiques (médicaments «pour éliminer l'eau»),
 - inhibiteurs calciques (p. ex. diltiazem, nifédipine, vérapamil),
 - inhibiteurs ECA,
 - bêta-bloquants;
- les médicaments contre la dépression appelés « antidépresseurs tricycliques»;
- les tranquillisants;
- l'alcool;

- les médicaments contre la migraine (p. ex. dihydroergotamine);
- les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) contre la douleur et l'enflure (p. ex. ibuprofène, naproxène, célécoxib et aspirine).

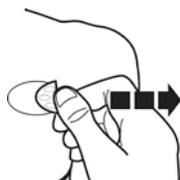
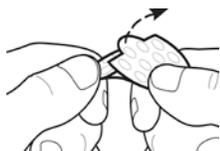
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Où appliquer le timbre MINITRAN:

MINITRAN (nitroglycérine) doit être appliqué sur la poitrine, les épaules, la partie supérieure du bras ou le dos; Vous ne devez pas appliquer MINITRAN sur votre avant-bras ou sur le bas de votre jambe. La région cutanée doit être dépourvue de poils afin de permettre un contact direct entre la peau et le timbre. Si la présence de poils est susceptible de nuire à l'adhérence du timbre, la région peut être rasée légèrement. La peau doit être propre, sèche et sans irritation ni éraflures. L'application d'un nouveau timbre doit toujours être faite à un emplacement différent.

Directives à l'intention du patient:

1. En commençant par le coin portant une encoche, déchirez le sachet le long de la ligne pointillée. Retirez le timbre du sachet.
2. Pliez le timbre de sorte que la rainure pointillée de la couche protectrice se divise : tirez sur la languette et jetez cette moitié de la couche protectrice.
3. Appliquez la partie collante du timbre sur la poitrine ou la partie supérieure du bras. Enlevez et jetez l'autre moitié de la couche protectrice.
4. Exercez une pression sur le timbre pour le faire adhérer fermement à la peau.



MINITRAN colle bien à la peau et demeurera en place même si vous prenez un bain ou une douche ou si vous nagez. Dans l'éventualité peu probable où le timbre se décollerait, jetez-le et appliquez un nouveau timbre à un endroit différent sur votre peau.

N'appliquez pas MINITRAN immédiatement après avoir pris un bain ou une douche; attendez que votre peau soit tout à fait sèche.

Ne coupez pas le timbre. MINITRAN est conçu pour être appliqué entier.

Ne réutilisez pas un timbre MINITRAN une fois décollé.

Laissez MINITRAN en place de 12 à 14 heures, à moins d'indications contraires de votre médecin.

Appliquez MINITRAN à la même heure chaque jour.

Le timbre MINITRAN doit être changé selon l'horaire prescrit par votre médecin. Il est important de respecter la période sans timbre que votre médecin vous a recommandée. Si vous oubliez d'enlever votre timbre à l'heure prévue, vous pouvez simplement l'enlever dès que possible et continuer à suivre l'horaire originellement prévu.

Après avoir enlevé le timbre MINITRAN, vous devez le jeter en vous assurant qu'il ne risque pas d'être avalé ou appliqué accidentellement par un enfant ou un animal de compagnie curieux. Après une utilisation normale, il reste assez de médicament dans le timbre pour nuire gravement à un enfant ou à un animal de compagnie ou même causer la mort si le timbre est avalé ou appliqué accidentellement.

Dose habituelle pour un adulte :

La posologie quotidienne est établie pour un traitement intermittent (période avec timbre suivie d'une période sans timbre) afin de prévenir l'apparition d'une tolérance à la nitroglycérine.

La dose de départ est : 1 timbre MINITRAN à 0,2 mg/h, habituellement appliqué le matin. Si le timbre à 0,2 mg/h est bien toléré, la dose peut être augmentée à 0,4 mg/h au besoin. La dose maximale est de 0,8 mg/h.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête
- rougeur du visage

- nausées, vomissements
- éruption, rougeurs sur la peau, démangeaisons ou sensation de brûlure dans la région où le timbre a été appliqué.

Si vous éprouvez un ou plusieurs de ces effets secondaires, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme /effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
			√
	Augmentation de la quantité de méthémoglobine dans le sang : Essoufflement, coloration bleue ou pourpre des lèvres, des doigts ou des orteils, maux de tête, fatigue, étourdissements, évanouissements.		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti pendant le traitement par MINITRAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MINITRAN doit être conservé à une température contrôlée (de 15 à 30 °C).

Gardez MINITRAN hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie, tant avant d'utiliser le timbre qu'au moment de le jeter. Si votre timbre colle sur la peau d'un enfant ou d'une autre personne, enlevez-le sans tarder et contactez un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme /effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<i>Fréquent</i>	Pression sanguine basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère (comme si vous alliez perdre connaissance), pouls rapide. Peut se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√	
<i>Peu fréquent (Voir Mises en garde et précautions)</i>	Angine de poitrine instable : douleur thoracique qui a changé ou empiré, nausées, anxiété, transpiration, essoufflement, étourdissements, fatigue.		√
	Pression sanguine élevée : maux de tête, troubles de la vision, pouls irrégulier	√	
<i>Fréquence inconnue</i>	Réaction allergique : éruption, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.		√

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne

www.healthcanada.gc.ca/medeffect;

Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais :

1-866-678-6789

- par la poste, au

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffetMC Canada à :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Valeant Canada S.E.C., au: 1 800 361-4261

Ce feuillet a été rédigé par

Valeant Canada S.E.C.

2150, boulevard St-Elzéar, Ouest

Laval (Québec) H7L 4A8

Dernière révision: 19 août 2015

Minitran^{MC} est une marque déposée de Valeant Pharmaceuticals International Inc. et ses affiliés.

*Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.