

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

NITROL^{MD}

Pommade à la nitroglycérine à 2 %

USP

Antiangineux

Laboratoires Paladin inc.
100 Blvd Alexis Nihon, Bureau 600
St-Laurent, Québec
H4M 2P2

Date de rédaction :
26 août 2015

Version : 3,0

Numéro de contrôle de la présentation : 183652

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	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	14
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS	16

NITROL^{MD}

Pommade à la nitroglycérine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Topique	Pommade à 2 % p/p	Lanoline, gelée de pétrole et eau purifiée

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NITROL (pommade à la nitroglycérine) est indiquée dans la prévention des crises angineuses en présence d'angine de poitrine d'effort chronique.

NITROL n'est pas conçue pour le soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine. Il faut plutôt recourir à la nitroglycérine sublinguale dans cette situation.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION et LE CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Les patients présentant une anémie grave, une hypovolémie grave, une hypertension intra-oculaire, une hypertension intracrânienne ou une hypotension.
- Insuffisance circulatoire aiguë liée à une hypotension marquée (choc).
- Insuffisance cardiaque causée par une obstruction (en présence de sténose aortique ou mitrale ou de péricardite constrictive).
- Les patients présentant une idiosyncrasie connue à l'égard des nitrates organiques.
- En raison du risque d'hypotension grave et des effets indésirables graves qui résultent de cet état (p. ex. syncope, infarctus du myocarde ou décès), l'utilisation concomitante de NITROL et du sildénafil ou de tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) est absolument contre-indiquée (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Les patients qui prennent le stimulateur de la guanylate cyclase soluble appelé ADEMPAS* (riociguat) pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ou de l'hypertension artérielle pulmonaire ne doivent pas utiliser NITROL. Une association avec ce médicament peut entraîner une hypotension (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Étant donné que les effets hypotenseurs des nitrates et des donneurs d'oxyde nitrique peuvent être intensifiés par le sildénafil, l'administration concomitante de NITROL et du sildénafil ou de tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) est contre-indiquée (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Une utilisation simultanée de ces produits peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et accompagnée d'une syncope, un infarctus du myocarde, voire la mort. Par conséquent, le sildénafil ou tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) ne doivent pas être administrés aux patients traités par NITROL.

Cardiovasculaire

On dispose d'une quantité insuffisante de données sur l'emploi de NITROL (pommade à la nitroglycérine) au stade précoce d'un infarctus du myocarde (période durant laquelle les résultats cliniques et ceux des épreuves de laboratoires sont instables) pour établir l'innocuité du produit dans cette situation.

L'emploi de NITROL chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive commande une surveillance étroite de l'état clinique et/ou des paramètres hémodynamiques pour éviter les risques d'hypotension et de tachycardie.

Les céphalées et les symptômes d'hypotension, comme la faiblesse et les étourdissements, particulièrement lorsque le patient se lève soudainement d'une position couchée, peuvent survenir. En présence de ces manifestations, il faut réduire la dose de NITROL ou cesser l'emploi du produit.

La nitroglycérine est un puissant vasodilatateur qui cause une diminution significative de la tension artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm Hg) chez certains patients aux doses thérapeutiques. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ce produit à des patients hypotendus ou sujets à l'hypotension. La nitroglycérine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une déplétion du volume extracellulaire, qui prennent plusieurs médicaments, ou qui, pour une raison quelconque, présentent déjà une hypotension (p. ex. inférieure à 90 mm Hg). Hypotension induite par la nitroglycérine peut être accompagné d'une bradycardie paradoxale et d'une exacerbation de l'angine de poitrine.

Le traitement aux dérivés nitrés peut aggraver l'angine causée par la cardiomyopathie hypertrophique.

Dépendance/tolérance

Une dépendance peut se créer chez les patients qui font un usage chronique des nitrates. Afin d'éviter l'apparition possible d'effets liés au sevrage, il faut graduellement réduire l'administration de NITROL sur une période de 4 à 6 semaines. On a signalé des cas de douleur thoracique, d'infarctus aigu du myocarde et même de mort subite pendant un sevrage temporaire des nitrates chez les personnes continuellement exposées aux nitrates dans le secteur industriel. Dans les essais cliniques portant sur les patients angineux, on a signalé que les crises d'angine peuvent être plus facilement provoquées et qu'il peut y avoir un rebond des effets hémodynamiques peu de temps après l'arrêt du traitement aux dérivés nitrés. On doit placer les patients sous une étroite surveillance en cas de symptômes angineux accrus pendant les périodes sans médicament.

La tolérance à ce médicament et la tolérance croisée à d'autres nitrates ou nitrites peuvent survenir. La co-administration d'autres nitrates à action prolongée pourrait compromettre l'intégrité de l'intervalle sans nitrate et doit donc être évitée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme les patients peuvent éprouver une perte de conscience et/ou des étourdissements, leur temps de réaction risque d'être altéré, surtout en début de traitement, lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines.

Hématologique

MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

Les cas de méthémoglobinémie significatifs sur le plan clinique sont rares aux doses habituelles de nitroglycérine. L'apparition de la méthémoglobinémie est fonction de la dose. Dans le cas d'anomalies génétiques de l'hémoglobine, anomalies favorisant la formation de méthémoglobine, même des doses usuelles de nitrates organiques peuvent donner lieu à des concentrations nuisibles de méthémoglobine. Les taux de méthémoglobine sont disponibles

auprès de la plupart des laboratoires cliniques. Le diagnostic doit être suspecté chez les patients qui présentent des signes d'oxygénation insuffisante malgré un débit cardiaque suffisant et une pression partielle artérielle de l'oxygène adéquat.

Lors d'une méthémoglobinémie, le sang est généralement décrit comme étant brun chocolat, sans changement de couleur lors de l'exposition à l'air. Si une méthémoglobinémie est présente, l'administration intraveineuse de 1 à 2 mg/kg de solution 1% de bleu de méthylène pour injection peut s'avérer nécessaire.

Respiratoire

La prudence s'impose chez les patients souffrant d'hypoxémie artérielle causée par l'anémie (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**) parce que, chez ces patients, la biotransformation de la nitroglycérine se trouve réduite. On doit également user de prudence chez les patients atteints d'hypoxémie et de perturbations du rapport ventilation-irrigation attribuables à une maladie pulmonaire ou à une insuffisance cardiaque ischémique. Les patients souffrant d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cérébrale ont souvent des anomalies au niveau des petites voies respiratoires (surtout l'hypoxie alvéolaire). Il se produit alors une vasoconstriction dans les poumons pour redistribuer le sang des zones alvéolaires hypoxiques vers les régions pulmonaires mieux ventilées. La nitroglycérine étant un puissant vasodilatateur, celle-ci peut inverser cette vasoconstriction de protection, causant une plus grande irrigation des régions mal ventilées, une perturbation plus prononcée du rapport ventilation-irrigation et une réduction accrue de la pression partielle de l'oxygène dans les artères.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On ignore si la nitroglycérine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'administrée à la femme enceinte. Par conséquent, NITROL doit être utilisé avec prudence, en particulier au cours des trois premiers mois de grossesse et seulement si les avantages pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ignore si la nitroglycérine est excrétée dans le lait maternel. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions devraient être prises. Il importe donc d'évaluer si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de NITROL chez les personnes âgées n'ont pas été établies. Des données cliniques supplémentaires provenant de la littérature publiée indiquent que les personnes âgées démontrent une sensibilité accrue aux nitrates, qui peuvent entraîner une hypotension et un risque accru de chutes et ce, à des doses thérapeutiques de nitroglycérine. En général, la sélection de la dose chez un patient âgé devrait se faire avec prudence, c'est-à-dire en débutant par la portion inférieure de l'intervalle posologique, reflétant la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou de la fonction cardiaque, et de maladies concomitantes ou une autre thérapie médicamenteuse.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de NITROL chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration de NITROL à cette sous-population est déconseillée.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les céphalées représentent l'effet indésirable le plus fréquent, particulièrement chez les patients à qui une dose élevée de NITROL (pommade à la nitroglycérine) a été prescrite. On peut les traiter au moyen d'un analgésique léger administré en concomitance. Si un tel traitement ne produit aucun effet, il faut diminuer la quantité de NITROL appliquée ou cesser l'emploi du produit.

On a également signalé, quoique moins fréquemment, l'hypotension orthostatique pouvant être liée à une tachycardie réflexe, une augmentation de la fréquence cardiaque, de la lipothymie, des bouffées vasomotrices, des étourdissements, des nausées, des vomissements et de la dermatite. Des cas peu fréquents de syncope, d'angine de poitrine progressive et d'hypertension de rebond ont été également signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

L'usage concomitant de NITROL (pommade à la nitroglycérine) et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (tels que VIAGRA* ou REVATIO* [citrates de sildénafil], CIALIS* ou ADCIRCA* [tadalafil], ou LEVITRA* ou STAXYN* [vardénafil]) peut amplifier l'effet hypotenseur de NITROL (pommade à la nitroglycérine) et entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital accompagnée d'une syncope, un infarctus du myocarde, voire la mort. Par conséquent, les inhibiteurs de la phosphodiesterase, sous quelque forme que ce soit, ne doivent pas être administrés aux patients traités par NITROL (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament aperçu

L'emploi concomitant des médicaments suivants peut augmenter l'effet hypotenseur de NITROL: autres vasodilatateurs, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'ECA, β -bloquants, diurétiques, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

Interactions médicament-médicament

L'usage concomitant de NITROL (pommade à la nitroglycérine) et d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble tel qu'ADEMPAS* (riociguat) est contre-indiqué (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Une hypotension orthostatique symptomatique marquée a été rapportée lorsque des bloqueurs de canaux calciques et des nitrates organiques ont été utilisés en combinaison. Des ajustements posologiques de ces classes d'agents pourrait s'avérer nécessaire.

L'administration simultanée de NITROL et de dihydroergotamine peut accroître la biodisponibilité de cette dernière. On doit donc porter une attention particulière aux patients souffrant de coronaropathie parce que la dihydroergotamine s'oppose à l'effet de la nitroglycérine et peut provoquer une constriction coronarienne.

On ne peut pas écarter la possibilité que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens puisse diminuer la réponse thérapeutique aux dérivés nitrés et à la nitroglycérine.

Interactions médicament-aliment

L'alcool peut rendre plus sensible aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

Effets au médicament sur le style de vie

Comme les patients peuvent éprouver une lipothymie ou des étourdissements, leur temps de réaction risque d'être altéré, surtout en début de traitement, lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Angine de poitrine

NITROL (pommade à la nitroglycérine) peut être appliquée toutes les 3 à 8 heures au besoin, mais une application au coucher suffit fréquemment pour soulager les symptômes pendant toute la nuit. La dose habituelle correspond à un ruban de 1 à 2 pouces (de 2,5 à 5 cm) de pommade. La dose optimale est déterminée en appliquant d'abord un ruban de 1 pouce (2,5 cm) de pommade, puis en appliquant un ruban de ½ pouce (1,25 cm) de plus à chaque utilisation subséquente jusqu'à l'apparition d'effets indésirables (généralement une céphalée) ou l'obtention d'une réponse satisfaisante. Une dose équivalant à un ruban de 4 à 5 pouces (de 10 à 12,5 cm) de pommade peut être nécessaire chez certains patients.

Administration

NITROL maîtrise efficacement l'angine de poitrine, peu importe la partie du corps où elle est appliquée. Par conséquent, le patient peut choisir de l'appliquer sur la partie du corps qui lui convient. De nombreux patients choisissent toutefois d'appliquer la pommade sur la poitrine

étant donné que c'est à cet endroit que la douleur angineuse prend naissance.

SURDOSAGE

Symptômes

Les symptômes du surdosage sont principalement liés à la vasodilatation et comprennent rougeur de la peau, céphalées pulsatives persistantes, nausées et vomissements (possiblement accompagnés de coliques et même de diarrhée sanglante), syncope (surtout en position debout), étourdissements et hypotension grave, palpitations, troubles visuels, rougeur du visage, transpiration de la peau (devenant par la suite froide et cyanosée), hyperpnée initiale, dyspnée et respiration lente, pouls lent (dicrote et intermittent), blocage cardiaque et bradycardie, pression intracrânienne accrue accompagnée de symptômes cérébraux de fièvre, confusion et coma, possiblement suivi par une paralysie, des convulsions cloniques et la mort causée par une insuffisance circulatoire.

Une méthémoglobinémie avec cyanose peut également survenir.

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique. Il faut principalement traiter les symptômes et offrir un soutien approprié.

Garder le patient couché, bien au chaud, dans une position adéquate en cas de choc. Le mouvement passif des extrémités peut aider le retour veineux. Administrer de l'oxygène et utiliser la ventilation artificielle au besoin. L'épinéphrine est inefficace pour inverser les manifestations d'hypotension grave qui accompagnent un surdosage. Elle est donc contre-indiquée dans ce cas, comme le sont les substances qui lui sont apparentées.

Une perfusion intraveineuse de solution saline ou de liquide similaire peut également être requise afin de produire une expansion du volume sanguin central. Une thérapie résultant en une expansion du volume central n'est toutefois pas sans risque chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque congestive. Le traitement du surdosage de nitroglycérine chez ces patients peut se révéler délicat et difficile, et le recours à une méthode effective/invasive de surveillance peut être requis.

Le diagnostic de méthémoglobinémie doit être suspecté chez les patients qui présentent des signes d'oxygénation insuffisante malgré un débit cardiaque suffisant et une pression partielle artérielle de l'oxygène adéquate. Lors d'une méthémoglobinémie, le sang est généralement décrit comme étant brun chocolat, sans changement de couleur lors de l'exposition à l'air.

Si le patient développe une hypoxie au cœur ou au SNC, la méthémoglobinémie devrait être traitée à l'aide de bleu de méthylène, à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg administrée en 5 minutes par perfusion intraveineuse. Un dosage de la méthémoglobine devrait être réalisé 30 minutes plus tard. Le traitement peut être répété à raison de 0,5 à 1,0 mg/kg de bleu de méthylène si les

résultats du dosage sont encore élevés et si le patient est toujours symptomatique. Parmi les contre-indications relatives à l'emploi du bleu de méthylène, on compte une carence connue en méthémoglobine-réductase de NADH ou en G-6-PD. Les bébés de moins de 4 mois pourraient ne pas répondre au bleu de méthylène en raison de l'immaturation de la méthémoglobine-réductase de NADH.

Dans des cas de méthémoglobinémie réfractaire au traitement, l'exsanguinotransfusion s'est révélée utile chez des patients gravement atteints.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action principal de la pommade à la nitroglycérine est le même que celui de tous les nitrates, soit la relaxation des muscles vasculaires lisses. Les nitrates agissent principalement en réduisant la demande du myocarde en oxygène au lieu d'augmenter l'apport d'oxygène.

Pharmacodynamique

On croit que cet effet est attribuable surtout à une action périphérique. Même si ce sont les effets sur les veines qui prédominent, la nitroglycérine produit, en fonction de la dose, une dilatation tant du lit artériel que veineux. La dilation des vaisseaux post-capillaires, y compris des grandes veines, favorise l'accumulation de sang périphérique et diminue le retour veineux au cœur, ce qui réduit la pression télédiastolique ventriculaire gauche (précharge). La relaxation des artéoles diminue la résistance vasculaire générale et la pression artérielle (postcharge), ce qui produit une diminution de la pression et du volume télédiastoliques ventriculaires gauches et, par conséquent, une réduction de la taille du ventricule et de la tension dans la paroi de ce dernier. La réduction de la tension dans la paroi ventriculaire cause une diminution nette de la consommation d'oxygène par le myocarde et permet l'atteinte d'un bon équilibre net entre la demande en oxygène du myocarde et l'apport d'oxygène à celui-ci.

Pharmacocinétique

Après application de NITROL sur la peau, la nitroglycérine est absorbée de façon continue par voie transdermique et passe dans la circulation générale, en évitant la circulation porte. Le patient peut s'attendre à ressentir un effet thérapeutique 15 minutes suivant l'application. On a établi que la durée d'action de NITROL était d'environ 3 à 8 heures.

Absorption: Lorsqu'elle est administrée par voie percutanée, la nitroglycérine est absorbée de façon continue par la peau et atteint directement la circulation générale.

À la suite de l'application d'une dose de 15 à 30 mg de pommade à la nitroglycérine (ruban de 1 à 2 pouces), les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes après 1 à 2 heures et maintenues pendant au moins 4 à 6 heures. La concentration plasmatique maximale moyenne

était de $3,1 \pm 3,0$ ng/mL.

À la suite de l'application d'une dose de 60 mg de pommade à la nitroglycérine, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes dans les 60 minutes et sont demeurées constantes pendant toute la période d'échantillonnage de 4 heures. La concentration plasmatique maximale moyenne était de $8,9 \pm 4,0$ ng/mL.

Métabolisme: La nitroglycérine est métabolisée dans le foie par les enzymes hépatiques. Ses 2 principaux métabolites actifs sont des produits de l'hydrolyse, soit le 1,3- et le 1,2-dinitroglycérol. Le métabolisme de la nitroglycérine produit également 2 métabolites mineurs et inactifs, le 1- et le 2-mononitroglycérol. La nitroglycérine et ses principaux métabolites se lient aux protéines dans une proportion d'environ 60 %.

Excrétion: La nitroglycérine est excrétée par les reins principalement sous forme des métabolites dinitroglycérols, qui ont une demi-vie d'élimination de 3 à 4 heures.

Relation PC/PD

Des études d'hémodynamie menées conjointement avec des études de pharmacocinétique ont permis de confirmer une corrélation linéaire entre les taux sanguins et les effets hémodynamiques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les tubes de pommade doivent être gardés bien fermés et conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

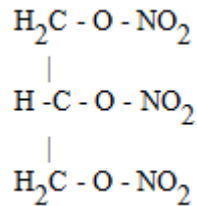
NITROL : Disponible en tubes de 30 et de 60 g. Chaque tube contient 2 % de nitroglycérine, USP.
Ingrédients non médicamenteux : lanoline, gelée de pétrole et eau purifiée (tous conformes aux normes USP).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Nitroglycérine
Nom chimique :	1,2,3-propanetriol, trinitrate
Formule moléculaire :	$C_3H_5(ONO_2)_3$
Masse moléculaire :	227,1
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Liquide incolore, inodore, huileux et légèrement volatil ayant un goût aromatique sucré et piquant, soluble dans l'alcool, miscible dans l'acétone, le chloroforme, l'éther et l'acide acétique glacial, et peu soluble dans le glycérol et le pétrole brut léger.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Les effets de la pommade à la nitroglycérine (15 mg de nitroglycérine) sur les paramètres hémodynamiques au repos et à l'effort ont été évalués chez 12 patients atteints de coronaropathie et d'angine de poitrine d'effort.

Résultats d'étude

Au repos, la pommade à la nitroglycérine a causé, dans les 15 minutes suivant l'application, une diminution significative de la pression télédiastolique ventriculaire gauche qui s'est maintenue pendant au moins 60 minutes; la tension artérielle générale a également diminué dans les 15 minutes suivant l'application, et cette diminution s'est poursuivie pendant la période d'observation de 60 minutes. Après 30 à 60 minutes, on a noté une diminution significative de l'index cardiaque, de l'index systolique, de l'index de travail systolique du ventricule gauche et de l'index tension-temps. Pendant l'épreuve d'effort effectuée 60 minutes après l'application de pommade à la nitroglycérine, 10 patients sur les 12 n'ont ressenti aucune douleur, tandis que chez les 2 autres participants, des symptômes de moindre intensité se sont manifestés

tardivement. Une observation des paramètres hémodynamiques durant l'épreuve d'effort a permis de constater une diminution significative de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, de la tension artérielle générale et de l'index tension-temps comparativement aux résultats obtenus pendant l'épreuve d'effort initiale; la fréquence cardiaque n'a pas changé.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal comme chez l'humain, le principal effet pharmacologique de la nitroglycérine est la relaxation des muscles lisses. L'efficacité thérapeutique dépend de son effet sur les muscles lisses des parois vasculaires. Le produit agit davantage sur le système veineux que sur le système artériel.

Chez des chiens chez qui on avait pratiqué une occlusion coronarienne, l'administration de nitroglycérine par voie intraveineuse (200 à 300 µg/min pendant 8 heures) a limité les élévations du segment ST accompagnant l'ischémie myocardique. L'irrigation coronarienne dans les régions ischémiques sous-endocardiques a augmenté de 45 %, mais l'administration intraveineuse prolongée de nitroglycérine n'a pas réduit la taille de l'infarctus.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose létale intraveineuse a été établie à 83,5 mg/kg chez le cobaye, tandis que la DL₅₀ intraveineuse a été établie à 43 mg/kg chez le lapin. La dose létale administrée par voie intramusculaire à des lapins, à des cobayes, à des rats et à des chats a varié entre 150 et 500 mg/kg. Quant à l'administration orale, on a établi que des doses de 80 à 100 mg/kg étaient létales chez le cobaye et le rat.

Les signes et les symptômes de la toxicité de la nitroglycérine chez ces animaux ont généralement été le collapsus circulatoire, les convulsions et la méthémoglobinémie.

Toxicité subaiguë

L'administration sous-cutanée de nitroglycérine à des chats à la faible dose quotidienne de 0,1 mg/kg pendant 40 jours a entraîné une anémie et une dégénérescence graisseuse du foie.

Des doses quotidiennes de l'ordre de 7,5 ou de 15 mg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée pendant une période de 50 jours à des chats. Deux animaux sont morts après 10 et 20 doses respectivement. Les chats survivants ont présenté un ictère et de l'albuminurie, et des hémorragies du cervelet, du cœur, du foie et de la rate ont été observées à l'autopsie.

RÉFÉRENCES

1. ABRAMS, J. « Current status of nitroglycerin ointment in angina pectoris: A new look at an old drug », *Angiology*, vol. 28, 1977, p. 217.
2. AWAN, N. A et coll. « Cardiocirculatory and anti-anginal actions », *Chest*, vol. 73, 1978, p. 14-18.
3. DAVIDOV, M. E. et W. J. Mroczek. « The effect of nitroglycerin ointment on the exercise capacity in patients with angina pectoris », *Angiology*, vol. 27, 1976, p. 205-211.
4. FUKUYAMA, T., K. B. Schectman et R. Roberts. « The effects of intravenous nitroglycerin on hemodynamics, coronary blood flow and morphologically and enzymatically estimated infarct size in conscious dogs », *Circulation*, vol. 62, 1980, p. 1227-1238.
5. HARDARSON, T., H. Henning et R. A. O'Rourke. « Prolonged salutary effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin ointment on regional left ventricular function », *Am J Cardiol*, vol. 40, 1977, p. 90-98.
6. HORHOTA, S. T. et H.-L. FUNG. « Percutaneous nitroglycerin absorption in rats », *J Pharm Sci*, vol. 68, 1979, p. 608-612.
7. KARSH, D. L. et coll. « Prolonged benefit of nitroglycerin ointment on exercise tolerance in patients with angina pectoris », *Am Heart J*, vol. 96, 1978, p. 587-595.
8. MEISTER, S. et coll. « Sustained hemodynamic action of nitroglycerin ointment », *Br Heart J*, vol. 38, 1976, p. 474.
9. MINER, J. et C. B. Conti. « Topical nitroglycerin for ischemic heart disease », *JAMA*, vol. 239, 1978, p. 2166.
10. MUNCH, J. C. et B. Friedland. « Glyceryl trinitrate. I. Acute Toxicity », *Indust Med Surg*, vol. 34, 1965, p. 143-144.
11. MUNCH, J. C. et B. Friedland. « Glyceryl trinitrate. II. Chronic Toxicity », *Indust Med Surg*, vol. 34, 1965, p. 940-943.
12. PARKER, J. O. et coll. « Effect of nitroglycerin ointment on the clinical and hemodynamic response to exercise », *Am J Cardiol*, vol. 38, 1976, p. 162-166.
13. REICHEK, N. et coll. « Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris », *Circulation*, vol. 50, 1974, p. 348.
14. REICHEK, N. et coll. « Long-acting nitrates in the treatment of angina pectoris », *JAMA*, vol. 236, 1976, p. 1399-1402.

15. SALERNO, J. A. et coll. « Treatment of vasospastic angina pectoris at rest with nitroglycerin ointment: a short-term controlled study in the coronary care unit », *Am J Cardiol*, vol. 47, 1981, p. 1128-1133.
16. SMOLEN, V. F., R. J. Erb et R. E. Hanneman. « Bioavailability and pharmacokinetic activity of oral and topical long-acting nitroglycerin », *Clin Res*, vol. 27, 1979, p. 546 A.
17. SOSTMAN, H. D. et R. LANGOU. « Contemporary medical management of stable angina pectoris », *Am Heart J*, vol. 95, 1978, p. 775.
18. SPANGGORD, R. J. et R. G. Keck. « Application of high pressure liquid chromatography and thermal energy analyzer to analysis of trinitroglycerin and its metabolites in blood », *J Pharm Sci*, vol. 69, 1980, p. 444-446.
19. WARREN, S. et G. Francis. « Nitroglycerin and nitrate esters », *Am J Med*, vol. 65, 1978, p. 53.
20. WAYNE, J. « Effects of nitroglycerin ointment on the apexcardiogram and systolic time intervals », *Angiology*, vol. 28, 1977, p. 203.
21. WHITWORTH, C. et W. M. Grant. « Use of nitrate and nitrite vasodilators by glaucomatous patients », *Arch Ophtal*, vol. 71, 1964, p. 492

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

NITROL^{MD}

Pommade à la nitroglycérine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NITROL** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NITROL**.

Mises en garde et précautions importantes

NE prenez **PAS** de médicaments pour le traitement de l'impuissance (dysfonction érectile) tels que **VIAGRA*** (citrate de sildénafil), **CIALIS*** (tadalafil), **LEVITRA*** ou **STAXYN*** (vardénafil) alors que vous utilisez **NITROL**. Une utilisation simultanée de **NITROL** avec des médicaments pour la dysfonction érectile peut entraîner une chute importante de votre tension artérielle (hypotension) pouvant provoquer un évanouissement, une crise cardiaque et la mort.

Pourquoi NITROL est-il utilisé ?

NITROL est utilisé chez les adultes pour prévenir l'angine (douleur à la poitrine).

NITROL n'est pas conçu pour le soulagement des crises d'angine aiguës. La nitroglycérine sublinguale est recommandée pour cette indication.

Comment NITROL agit-il ?

NITROL est une pommade appliquée directement sur la peau. La nitroglycérine pénètre dans la peau, ce qui permet au médicament d'être absorbé directement dans la circulation sanguine. La nitroglycérine provoque un relâchement des vaisseaux sanguins et permet au cœur de mieux s'approvisionner en sang et en oxygène, ce qui réduit le risque de crise d'angine.

Généralement, **NITROL** commence à travailler dans les 15 minutes suivant son application. Ce délai d'environ 10 à 15 minutes correspond au temps que prend la nitroglycérine pour diffuser à travers la peau et atteindre le sang.

Quels sont les ingrédients de NITROL ?

Ingrédient médicinal : Nitroglycérine à 2 %

Ingrédients non médicinaux : Lanoline, gelée de pétrole et eau purifiée

NITROL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Pommade à 2 % p/p

Ne prenez pas NITROL si :

- vous êtes allergique à la nitroglycérine, aux dérivés nitrés ou à tout autre ingrédient non médicinal du médicament;
- vous faites une anémie grave (faibles taux de fer dans le sang ou nombre de globules rouges peu élevé);
- vous prenez des médicaments qui traitent l'hypertension pulmonaire comme ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil);
- vous avez récemment fait une crise cardiaque ou présentez d'autres problèmes cardiaques graves ou un accident vasculaire cérébral (AVC), ou subi traumatisme crânien;
- vous avez une tension artérielle basse (hypotension);
- vous prenez un médicament qui traite la dysfonction érectile comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil);
- vous avez des sensations de tête légère ou des étourdissements ou vous vous évanouissez en passant de la position couchée ou assise à la position debout (hypotension orthostatique);
- vous présentez un rétrécissement des valvules cardiaques;
- vous souffrez d'une maladie oculaire appelée glaucome à angle fermé ou de toute autre affection qui entraîne l'augmentation de la pression intraoculaire;
- vous avez une affection causée par une augmentation de la pression normale de cerveau (augmentation de la pression intracrânienne).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NITROL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous faites de l'insuffisance cardiaque;
- si votre pression sanguine est basse ou vous prenez des diurétiques (des médicaments qui éliminent l'eau);
- si vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire;
- si vous êtes enceinte, tentez de le devenir ou allaitez. Votre médecin déterminera si NITROL vous conviennent et quelles sont les précautions supplémentaires à prendre;
- si vous êtes âgés de moins de 18 ans ou plus de 65 ans;
- si êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration;
- si souffrez d'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Autres mises en garde à connaître

Conduite de véhicules et opération de machines : Évitez d'effectuer des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à NITROL. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent survenir, surtout après la première dose et après une augmentation de la dose.

Une tolérance à NITROL et à d'autres médicaments similaires peut se manifester après de longues périodes d'utilisation. Une utilisation prolongée peut faire en sorte que des crises d'angine puissent être déclenchées plus facilement. Ne cessez pas de prendre NITROL de façon soudaine. Si vous souhaitez cesser le traitement NITROL, parlez-en à votre professionnel de la santé.

NITROL ne doit pas être employé chez les enfants.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Si vous prenez actuellement des médicaments pour le traitement de l'impuissance (dysfonction érectile), tels que le citrate de sildénafil, tadalafil ou vardénafil, ou tout autre médicament similaire (inhibiteurs de la PDE5), l'utilisation de NITROL peut conduire à une baisse extrême de votre tension artérielle pouvant entraîner un évanouissement, une crise cardiaque et la mort.

Si vous êtes traité par un de ces médicaments et avez besoin de NITROL (p. ex. en cas de douleur à la poitrine causée par une crise aiguë d'angine), s'il vous plaît demandez de l'aide médicale d'urgence immédiatement.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NITROL :

- Vous ne devez pas prendre de médicaments visant à traiter la dysfonction érectile comme VIAGRA* (citrate de sildénafil) ou CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardenafil), si vous utilisez NITROL.
- N'utilisez pas NITROL si vous prenez des médicaments visant à traiter l'hypertension pulmonaire comme ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil).
- D'autres médicaments qui peuvent avoir les mêmes effets que NITROL.
- Les médicaments visant à traiter l'hypertension, tel que :
 - les diurétiques (des médicaments qui éliminent l'eau).
 - les inhibiteurs calciques (p. ex. le diltiazem, la nifédipine, vérapamil)
 - les Inhibiteurs de l'ECA
 - les β -bloquants
- Les médicaments visant à traiter la dépression et appelés « antidépresseurs tricycliques ».
- Les tranquillisants.
- L'alcool.
- Les médicaments visant à traiter la migraine (comme la dihydroergotamine).
- Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'inflammation (comme l'ibuprofène, le naproxen, l'aspirine et le célécoxib).

Comment utiliser NITROL :

- NITROL peut être appliqué à n'importe quel endroit du corps. La plupart des patients préfèrent la poitrine, mais il peut être appliqué au poignet, bras, dos, poitrine, cuisse, ou mollet.
- Appliquer NITROL sur la peau sans faire pression et en le répartissant en fine couche sur la partie du corps choisie. NE frottez PAS la peau à l'endroit où vous avez appliqué NITROL car une trop grande quantité de drogue pourrait alors être absorbée, ce qui peut causer des effets indésirables.

- Après avoir appliqué NITROL sur la peau, cette région du corps doit être recouverte du papier « Appli-Ruler » fourni avec NITROL, d'une pellicule plastique de cuisine ou d'un autre matériel similaire. La protection utilisée au site d'application peut être maintenu en place avec du ruban adhésif (transparent ou non), un bandeau de tennis ou tout autre bande élastique maison. Des sections coupées de chaussettes extensibles peuvent aussi couvrir adéquatement le site d'application. Couvrir la région où NITROL a été appliquée permet au médicament d'entrer dans le sang d'une manière contrôlée, ce qui fournit le meilleur contrôle de vos symptômes. Ceci empêche également de salir les vêtements. NE PAS utiliser des bandes élastiques serrées pour maintenir la protection en place car ceci pourrait empêcher une bonne circulation sanguine.
- Avant d'appliquer la dose suivante de NITROL, essuyez la pommade qui pourrait être encore présente sur la peau, à l'endroit où la dose précédente a été appliquée. Nettoyer également avec de l'eau et du savon la région où NITROL a été appliqué permettra de protéger les vêtements.
- NITROL peut causer une légère rougeur de la peau dans la région où il est appliqué, surtout lorsqu'appliqué sur une région récemment en contact avec du ruban adhésif. Généralement, la rougeur est temporaire et disparaît en quelques heures.

Utilisation de l'Appli-Ruler pour déterminer la dose :

1. En utilisant l'Appli-Ruler, mesurez 1,25 cm (1/2 pouce) de NITROL et l'appliquer sur la peau, tel qu'expliqué ci-dessus.
2. Attendez 30 minutes pour voir si un mal de tête se développe.
3. Si un mal de tête ne s'est pas développé, augmenter la dose de 1,25 cm (1/2 pouce) à toutes les 30 minutes jusqu'à ce qu'un mal de tête persistant apparaisse.
4. Après que vous ayez déterminé la dose qui produit chez vous un mal de tête, réduisez cette dose de 1,25 cm (1/2 pouce), et ceci correspond à la quantité de NITROL qui est la dose appropriée pour vous.

Dose habituelle chez l'adulte :

1. La dose habituelle chez l'adulte est de 2,5 à 5 cm (1 à 2 pouces)
2. La dose peut être appliquée toutes les 3-8 heures.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure: rougeurs au visage, maux de tête, nausées, vertiges et baisse de la tension artérielle.

Si vous croyez avoir pris trop de NITROL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NITROL ?

En prenant NITROL, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Rougeurs au visage
- Nausées
- Vomissements
- Éruption cutanée, rougeurs, picotement et/ou brûlure dans la région où la pommade est appliquée.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
INCONNUS Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
COURANTS Faible tension artérielle: étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, rythme cardiaque rapide; pouvant survenir quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
RARE Angine instable: douleur à la poitrine qui a changé ou qui a augmenté, nausées, anxiété, transpiration, essoufflement, étourdissements, fatigue.			√
RARE Hypertension artérielle: maux de tête, problèmes de vision, rythme cardiaque irrégulier.	√		
INCONNUS Augmentation des taux sanguins de méthémoglobine : essoufflement, coloration bleue ou violette des lèvres, des doigts et/ou des orteils, maux de tête, fatigue, étourdissements, perte de			√

conscience.			
-------------	--	--	--

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>) ;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Garder les tubes de NITROL bien fermés et conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NITROL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca) (<http://www.hc-sc.gc.ca>); le site Web du fabricant <http://www.paladinlabs.com>, ou téléphonant 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par Laboratoires Paladin inc.

Dernière révision : 2015 août 26

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leur(s) propriétaire(s) respectif(s).