

MONOGRAPHIE

TRANSDERM-NITRO^{MD}

(nitroglycérine)

Systeme thérapeutique transdermique

Agent anti-angineux

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

DATE DE RÉDACTION :
12 novembre 1993

DATE DE RÉVISION :
26 août 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 183653

TRANSDERM-NITRO est une marque déposée.

* Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	13
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	28

TRANSDERM-NITRO^{MD}

(nitroglycérine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques/teneurs	Ingrédients non médicinaux
Système thérapeutique transdermique	Patch : 0,2 mg/h; 0,4 mg/h; 0,6 mg/h	Dioxyde de silicone colloïdal, lactose et silicone médicale liquide Les différentes couches du patch sont composées de plastique aluminisé, d'éthylène/de copolymère d'acétate de vinyle et d'un adhésif de silicone hypoallergène. <i>Veillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) est indiqué pour la prévention des crises d'angine de poitrine chez les patients souffrant d'angine stable associée à une maladie coronarienne. On peut l'employer avec d'autres agents anti-angineux comme les bêta-bloquants et/ou les antagonistes du calcium.

TRANSDERM-NITRO^{MD} n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine : on doit utiliser à cette fin les préparations de nitroglycérine à administration sublinguale.

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de TRANSDERM-NITRO^{MD} n'ont pas été établies chez la personne âgée. Des données cliniques publiées indiquent que cette population présente une sensibilité

accrue aux nitrates, ce qui peut entraîner une hypotension et augmenter le risque de chute lors de l'emploi de nitroglycérine à des doses thérapeutiques. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être choisie avec prudence; on commence habituellement par une dose voisine de la limite inférieure de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux administrés conjointement.

Enfants (< 18 ans)

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez l'enfant. On ne peut donc formuler de recommandations pour ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, aux nitrates organiques apparentés ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du produit ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance circulatoire aiguë accompagnée d'hypotension prononcée (états de choc et collapsus circulatoire).
- Hypotension orthostatique.
- Dysfonction ventriculaire gauche consécutive à l'occlusion vasculaire telle qu'une sténose aortique ou mitrale ou une péricardite constrictive.
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Augmentation de la pression intra-oculaire.
- Anémie grave.
- L'utilisation concomitante de TRANSDERM-NITRO^{MD}, soit régulièrement ou de façon intermittente, avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tels que VIAGRA* (sildénafil), CIALIS* (tadalafil) et LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil) est tout à fait contre-indiquée, car les inhibiteurs de la PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de TRANSDERM-NITRO^{MD} pouvant mener à une hypotension sévère.
- Les patients qui prennent le stimulateur de la guanylate cyclase soluble ADEMPAS* (riociguat) pour traiter une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ou une

hypertension artérielle pulmonaire ne doivent pas utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD}.
L'emploi concomitant de ces médicaments peut entraîner une hypotension.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation concomitante de TRANSDERM-NITRO^{MD}, soit régulièrement ou de façon intermittente, avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tels que VIAGRA* (sildénafil), CIALIS* (tadalafil) et LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil) est tout à fait contre-indiquée, car les inhibiteurs de la PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de TRANSDERM-NITRO^{MD} pouvant mener à une hypotension sévère.

Généralités

Le patch TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) contient une couche d'aluminium. Donc, le patch TRANSDERM-NITRO^{MD} doit être retiré avant d'exposer le corps à un courant magnétique durant des interventions telles qu'un examen d'IRM (imagerie par résonance magnétique) ou à un courant électrique tel que la cardioversion ou la défibrillation électrique synchronisée, de même qu'avant d'instituer un traitement diathermique, étant donné les dommages aux électrodes ou les brûlures au patient qui pourraient en résulter.

Les céphalées ou les symptômes d'hypotension, tels que faiblesse ou étourdissements, qui se manifestent notamment lorsque le patient passe tout d'un coup de la position couchée à la station debout, peuvent nécessiter une réduction de la dose ou la cessation du traitement.

Le traitement par les nitrates peut aggraver l'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Système cardiovasculaire

On n'a pas établi les avantages ni la sécurité thérapeutique de la nitroglycérine transdermique en présence d'infarctus aigu du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive chez les angineux. Par conséquent, si l'on décide de prescrire TRANSDERM-NITRO^{MD} dans ces cas, on devra exercer une surveillance clinique ou hémodynamique rigoureuse afin d'éviter les effets potentiellement dangereux d'une hypotension induite et d'une tachycardie.

La nitroglycérine est un puissant vasodilatateur qui, utilisé aux doses thérapeutiques, cause une chute marquée de la tension artérielle moyenne (d'environ 10 à 15 mmHg) chez certains patients. Il faut user de précautions lors de l'administration de ce médicament chez les patients prédisposés à l'hypotension ou qui peuvent en souffrir. La nitroglycérine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent une déplétion volémique, prennent de nombreux médicaments ou, pour quelque raison que ce soit, souffrent déjà d'hypotension (p. ex., pression diastolique inférieure à 90 mmHg). Une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine peuvent accompagner l'hypotension induite par la nitroglycérine.

Le traitement par les nitrates peut aggraver l'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Dépendance/tolérance

Chez les travailleurs de l'industrie exposés durant de longues périodes à des doses indéterminées (mais présumément élevées) de nitroglycérine, on observe nettement une tolérance. Ils présentent de plus une dépendance physique à la substance puisque, lors de la suppression temporaire de l'exposition à la nitroglycérine, des douleurs thoraciques, des infarctus aigus du myocarde et même des morts subites sont survenus chez ces travailleurs. Lors d'essais cliniques menés chez des malades angineux, le sevrage des nitrates a facilité le déclenchement des crises d'angine et a causé également des effets hémodynamiques de rebond. L'importance de ces observations du point de vue de l'usage clinique systématique de la nitroglycérine n'a pas été complètement élucidée. Ces patients doivent néanmoins faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'aggravation éventuelle des symptômes d'angine durant les intervalles non thérapeutiques.

Une tolérance au médicament et une tolérance croisée aux autres nitrates ou nitrites sont possibles (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La co-administration d'autres nitrates à action prolongée pourrait compromettre l'intégrité de l'intervalle sans nitrate et doit par conséquent être évitée. Avec l'apparition de la tolérance aux patchs de nitroglycérine, les effets de la nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'effort sont, bien que toujours observables, quelque peu diminués.

Conduite automobile et utilisation de machines

Les patients qui conduisent une automobile ou qui utilisent des machines doivent être informés que TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine), particulièrement au stade initial du traitement, peut causer de la faiblesse et/ou des étourdissements.

Système hématopoïétique

User de précautions lors de l'administration de nitroglycérine chez les patients prédisposés à l'hypotension ou qui peuvent en souffrir (par ex., lorsque le volume sanguin est réduit par suite d'un traitement par des diurétiques ou lorsque la pression diastolique est basse, c.-à-d. inférieure à 90 mmHg). Une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine peuvent accompagner l'hypotension induite par la nitroglycérine.

Appareil respiratoire

Des précautions s'imposent en présence d'hypoxémie artérielle d'origine anémique (voir CONTRE-INDICATIONS), étant donné la biotransformation réduite de la nitroglycérine dans ces cas. User également de prudence chez les patients souffrant d'hypoxémie et présentant un trouble de la relation ventilation-perfusion par suite de maladie pulmonaire ou de cardiopathie ischémique. Les patients souffrant d'angine, d'ischémie cérébrale ou d'infarctus du myocarde présentent fréquemment des anomalies des petits conduits aériens (notamment une hypoxie alvéolaire). Dans ces cas, une vasoconstriction se produit au niveau pulmonaire pour rediriger le flux sanguin des régions d'hypoxie alvéolaire vers des régions mieux ventilées du poumon. Or, du fait de ses puissantes propriétés vasodilatatrices, la nitroglycérine pourrait inverser cette vasoconstriction protectrice et accroître l'irrigation sanguine dans les territoires pulmonaires mal ventilés, causant ainsi une aggravation du trouble de la relation ventilation-perfusion et une réduction plus marquée de la pression partielle artérielle d'oxygène.

Fonction sexuelle/reproduction

On ne dispose d'aucunes données appuyant quelque recommandation particulière que ce soit chez les femmes aptes à procréer. Par conséquent, on ne doit employer TRANSDERM-NITRO^{MD} que si les bienfaits éventuels du traitement en justifient les risques.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ignore si la nitroglycérine peut avoir des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. On ne doit donc utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD} durant la grossesse que si ses avantages potentiels justifient le risque pour le fœtus.

Utilisation chez les femmes aptes à procréer

On ne dispose d'aucunes données appuyant quelque recommandation particulière que ce soit chez les femmes aptes à procréer. Par conséquent, on ne doit employer TRANSDERM-NITRO^{MD} que si les bienfaits éventuels du traitement en justifient les risques.

Femmes qui allaitent

On n'a pas établi si la nitroglycérine passe dans le lait maternel. Il faudra donc évaluer les bénéfices du traitement pour la mère au regard des risques pour l'enfant.

Enfants (< 18 ans)

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez l'enfant. On ne peut donc formuler de recommandations pour ce groupe d'âge.

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de TRANSDERM-NITRO^{MD} n'ont pas été établies chez la personne âgée. D'autres données cliniques publiées indiquent que cette population présente une sensibilité accrue aux nitrates, ce qui peut entraîner une hypotension et augmenter le risque de chute lors de l'emploi de la nitroglycérine à des doses thérapeutiques. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être choisie avec prudence; on commence habituellement par une dose voisine de la limite inférieure de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux administrés conjointement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le Tableau 1, les effets indésirables sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système et classe d'organes.

Tableau 1 – Effets indésirables

Troubles du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Très rare :	Étourdissements
Troubles cardiaques	
Rare :	Tachycardie
Troubles vasculaires	
Rares :	Hypotension orthostatique, bouffées congestives
Troubles digestifs	
Très fréquents :	Nausées, vomissements
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent :	Dermatite de contact
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Peu fréquents :	Érythème, prurit, sensation de brûlure et irritation au point d'application
Examens	
Rare :	Augmentation de la fréquence cardiaque

Les céphalées, parfois sévères, sont l'effet secondaire le plus fréquemment signalé. Les céphalées peuvent être récurrentes à chaque administration quotidienne de nitroglycérine, surtout à une posologie élevée. On peut traiter ce symptôme par l'administration d'analgésiques légers. Toutefois, si les analgésiques restent sans effet, on devra réduire la posologie de la nitroglycérine ou cesser le traitement. Des épisodes transitoires de sensation de tête légère, qui sont occasionnellement reliés aux variations de la pression artérielle, peuvent également survenir. L'hypotension n'est pas fréquente, mais chez certains patients, elle peut être assez grave pour justifier un arrêt du traitement.

Des rougeurs cutanées (érythème au point d'application), accompagnées ou non d'une légère sensation locale de démangeaison (prurit) ou de brûlure, peuvent se manifester; on peut noter occasionnellement une dermatite de contact allergique. La rougeur cutanée parfois observée lors du retrait du patch disparaît habituellement en quelques heures. Pour prévenir l'irritation locale, changer régulièrement le site d'application du patch.

Les réactions indésirables moins fréquentes comprennent : étourdissements, faiblesse, rougeurs congestives du visage et hypotension orthostatique qui peut être associée à une tachycardie réflexe. Des manifestations comme la syncope, l'angor accéléré et une hypertension de rebond ont été également signalées, mais elles sont peu fréquentes.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées après la commercialisation de TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) au moyen de rapports spontanés ou de cas tirés de la littérature médicale. Étant donné que ces réactions ont été signalées de façon volontaire dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence de manière fiable, c'est pourquoi on l'indique comme étant inconnue. Dans chaque classe de système ou d'organe, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

- Troubles cardiaques : palpitations
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées généralisées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicament-médicament établies ou possibles sont énumérées dans le Tableau 2.

Interactions médicamenteuses graves

L'emploi de TRANSDERM-NITRO^{MD} en concomitance avec d'autres vasodilatateurs, notamment les inhibiteurs de la PDE5 tels que VIAGRA* (sildénafil), CIALIS* (tadalafil) et LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil) amplifie l'effet hypotensif de TRANSDERM-NITRO^{MD}. Il pourrait en découler une hypotension menaçant le pronostic vital, suivie d'une syncope ou d'un infarctus du myocarde et de la mort. Par conséquent, les inhibiteurs de la PDE5 sont absolument contre-indiqués de quelque façon que ce soit chez les patients qui reçoivent TRANSDERM-NITRO^{MD} (voir CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
-----------------------------	------------------	--------------	-----------------------------

Stimulateur de la guanylate cyclase soluble, comme ADEMPAS* (riociguat)	T	Peut entraîner une hypotension sévère	La vasodilatation excessive imputable au GMP cyclique associée à l'emploi concomitant de la nitroglycérine et d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble peut entraîner une hypotension sévère (voir CONTRE-INDICATIONS).
Antagonistes du calcium, inhibiteurs de l'ECA, bêta-bloquants, diurétiques, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques et importants tranquillisants	É et EC	Peuvent amplifier l'effet hypotensif de TRANSDERM-NITRO ^{MD}	Des cas d'hypotension orthostatique symptomatique prononcée ont été signalés lors de l'administration concomitante d'antagonistes du calcium et de nitrates organiques. Une réduction de la posologie de l'une ou l'autre de ces catégories d'agents thérapeutiques peut donc être nécessaire dans ces cas.
Dihydroergotamine	É	Peut augmenter la biodisponibilité de la dihydroergotamine	Une attention particulière s'impose chez les patients atteints d'une maladie coronarienne étant donné que la dihydroergotamine s'oppose à l'effet de la nitroglycérine et peut entraîner une vasoconstriction.
Acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens	T	Peuvent diminuer la réponse thérapeutique aux nitrates et à la nitroglycérine	On ne doit pas exclure la possibilité d'une diminution de la réponse thérapeutique aux nitrates et à la nitroglycérine si ces médicaments sont utilisés conjointement avec l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

L'ingestion d'alcool peut augmenter la sensibilité aux effets hypotensifs des nitrates.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

Interactions du médicament sur le mode de vie

Comme le médicament peut causer des faiblesses et/ou des étourdissements chez certains patients, la vigilance requise pour la conduite automobile et l'utilisation de machines risque d'être altérée, particulièrement au stade initial du traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le régime posologique journalier est basé sur une thérapie intermittente pour prévenir l'apparition de tolérance à la nitroglycérine. La dose optimale sera sélectionnée en se fondant sur les critères suivants : réponse clinique, effets secondaires et effets du traitement sur la tension artérielle.

Dose d'attaque : un patch TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) à 0,2 mg/h (10 cm²) que l'on applique en général le matin. Si cette dose est bien tolérée, on peut l'augmenter, si nécessaire, à 0,4 mg/h (20 cm²). La dose maximale est de 0,8 mg/h (40 cm²).

Prévention de la tolérance

Bien que certaines études cliniques contrôlées où l'on a effectué des tests à l'effort aient démontré que l'efficacité du médicament est maintenue par l'application continue des patchs, la majorité de ces études ont révélé l'apparition de tolérance (c'est-à-dire une perte complète d'effet) dans les 24 premières heures de traitement. L'ajustement de la posologie, même à des doses plus fortes que celles que l'on administre habituellement, n'a pas empêché l'apparition de la tolérance.

On peut prévenir ou atténuer la tolérance par l'adoption d'un régime posologique intermittent. En dépit du fait que l'on n'ait pas déterminé l'intervalle de suspension thérapeutique minimal (sans nitrates), les essais cliniques ont démontré que le régime posologique approprié pour les patchs de nitroglycérine doit prévoir une période d'application de 12 à 14 heures par jour suivie d'un intervalle de retrait de 10 à 12 heures. L'intervalle de suspension thérapeutique devrait coïncider avec la période durant laquelle l'angine est le moins susceptible de se manifester (en principe la nuit). Durant cet intervalle, les patients devront être surveillés de près afin de déceler tout signe d'aggravation de l'angine. Un ajustement de la médication concomitante pourrait s'avérer nécessaire.

La posologie de TRANSDERM-NITRO^{MD} devra être réévaluée périodiquement afin d'assurer une maîtrise prolongée de l'angine stable.

Point d'application

TRANSDERM-NITRO^{MD} peut être appliqué à n'importe quel endroit du corps, sauf aux extrémités distales. De nombreux patients préfèrent cependant les applications sur la poitrine. On devra choisir un site différent à chaque application pour réduire les risques d'irritation locale.

La peau au site d'application doit être propre, sèche et de préférence glabre. Au cas où la présence de poils pourrait gêner l'adhérence du patch ou son retrait, on pourra les couper avant l'application. Éviter d'appliquer aux endroits où la peau est égratignée ou irritée.

SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage de nitroglycérine peut donner lieu aux réactions ci-après : hypotension grave, céphalée pulsatile persistante, vertige, palpitations, troubles visuels, rougeurs cutanées et transpiration (la peau devenant par la suite froide et cyanotique), anorexie, nausées et vomissements (peuvent être accompagnés de colique et même de diarrhée sanglante), syncope (surtout lorsque le patient est debout), méthémoglobinémie avec cyanose, hyperpnée, dyspnée et respiration lente, ralentissement du pouls (dicrote et intermittent), bloc cardiaque et bradycardie, augmentation de la pression intracrânienne accompagnée de symptômes cérébraux de fièvre, confusion et coma qui peut être suivi de paralysie, de clonisme et de décès par collapsus circulatoire.

Traitement

Faire allonger le patient comme pour le traitement de l'état de choc et le garder confortablement au chaud. Retirer le patch TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine).

Les mouvements passifs des extrémités peuvent favoriser le retour veineux. Donner de l'oxygène et pratiquer la respiration artificielle, si nécessaire.

La perfusion intraveineuse de solution saline normale ou de liquide semblable peut également être nécessaire pour obtenir une expansion suffisante du volume central. Cependant, chez les patients présentant une maladie rénale ou une insuffisance cardiaque congestive, la thérapie entraînant une

expansion du volume central n'est pas sans risques. Le traitement du surdosage de nitroglycérine chez ces patients peut être subtil et difficile à suivre, et la surveillance efficace peut être requise dans ce cas.

L'adrénaline est inefficace pour inverser les symptômes graves d'hypotension associés au surdosage et elle est contre-indiquée dans cette situation, de même que les substances apparentées.

Méthémoglobinémie

Les observations de méthémoglobinémie cliniquement significative sont rares aux doses conventionnelles de nitroglycérine. La formation de méthémoglobine est reliée à la dose et en présence d'anomalies génétiques de l'hémoglobine pouvant favoriser la formation de méthémoglobine, l'administration des nitrates organiques, même à des doses traditionnelles, peut cependant entraîner des concentrations nocives de méthémoglobine. La majorité des laboratoires cliniques fournissent des taux de méthémoglobine. Le diagnostic devra être soupçonné chez les patients présentant des signes d'insuffisance de libération d'oxygène en dépit d'un débit cardiaque et d'une pression partielle artérielle d'oxygène adéquats. On décrit traditionnellement le sang méthémoglobinémique de couleur brun chocolat, sans changement de couleur lorsqu'il est exposé à l'air. En présence de méthémoglobinémie, l'administration de bleu de méthylène (solution à 1 %) à une dose de 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse, sur une période de 5 minutes, peut s'avérer nécessaire. Un dosage de la méthémoglobine devrait être réalisé 30 minutes plus tard. Le traitement peut être répété à raison d'une dose de 0,5 à 1,0 mg/kg si les résultats du dosage sont encore élevés et si le patient présente toujours des symptômes. Parmi les contre-indications relatives à l'emploi du bleu de méthylène, on compte une carence connue en NADH-méthémoglobine-réductase 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 NADH-méthémoglobine-réductase.

L'exsanguinotransfusion s'est révélée utile chez des patients gravement malades, dans des cas de méthémoglobinémie réfractaire au traitement.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action pharmacologique de la nitroglycérine consiste essentiellement à relâcher la musculature vasculaire lisse, ce qui produit une vasodilatation périphérique, à la fois des artères et des veines, mais avec une prédominance sur le système veineux. La dilatation des vaisseaux post-capillaires, y compris les grosses veines, favorise l'accumulation périphérique du sang et diminue le retour veineux, entraînant ainsi une réduction de la pression télédiastolique ventriculaire gauche (précharge). La relaxation artériolaire a pour effet d'abaisser la résistance vasculaire générale ainsi que la pression artérielle (postcharge). Ces effets sont également accompagnés d'une action coronaro-dilatatrice. L'importance relative de la diminution de la précharge et de la postcharge, ainsi que de la vasodilatation coronarienne reste toutefois à définir.

Lorsque TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) est appliqué sur la peau, la nitroglycérine est absorbée directement dans la grande circulation. La substance active peut ainsi atteindre les organes cibles avant d'être inactivée par le foie. L'absorption de la nitroglycérine par voie transdermique s'effectue de façon continue et bien contrôlée. Le médicament est métabolisé rapidement, principalement par une réductase du foie, et il est transformé en métabolites de nitrate de glycérol et en nitrates inorganiques. Deux métabolites actifs principaux, le 1,2- et 1,3-dinitroglycérol, qui sont des produits de l'hydrolyse, semblent posséder des propriétés vasodilatatrices moins puissantes que la nitroglycérine, mais leur demi-vie plasmatique est plus longue. Les dinitrates sont de nouveau métabolisés en mononitrates (biologiquement inactifs du point de vue cardiovasculaire), et enfin en glycérol et en anhydride carbonique. Après son absorption gastro-intestinale, la nitroglycérine subit une désactivation importante au premier passage dans le foie.

Pharmacodynamie

Des études à simple insu et contrôlées par placebo chez des volontaires en bonne santé ont révélé que des concentrations plasmatiques uniformes constantes ont été atteintes dans les 2 heures suivant l'application du patch et sont demeurées au même niveau jusqu'à son retrait à 24 heures. Entre 2 et 24 heures, les concentrations moyennes ont été respectivement de : $0,16 \pm 0,03$ ng/mL (1 x patch 10 cm²), $0,25 \pm 0,04$ ng/mL (2 x patchs 10 cm²) et $0,57 \pm 0,11$ ng/mL (4 x patchs 10 cm²); l'aire sous la courbe montrait une corrélation directe entre la surface de libération du médicament et la

concentration plasmatique. Une heure après le retrait du patch, la concentration plasmatique s'abaisse à 50 % environ de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre, et en deux heures, les concentrations ne sont plus décelables.

Même si les schémas posologiques de la plupart des médicaments à usage prolongé visent à obtenir des concentrations plasmatiques uniformément plus importantes que des concentrations efficaces minimales, cette stratégie est probablement inappropriée en ce qui concerne les nitrates organiques. En effet, des essais cliniques contrôlés où l'efficacité du médicament a été mesurée par les épreuves à l'effort ont démontré une efficacité maintenue lors de l'application continue des patchs. Cependant, la plupart de ces études contrôlées ont démontré la survenue d'une tolérance (c'est-à-dire une perte complète d'effet, telle que mesurée par les épreuves à l'effort) à l'intérieur de la première journée de traitement. La tolérance s'est produite même à des doses de plus de 4 mg/h administrées de façon continue. Cette posologie dépasse de beaucoup la dose efficace de 0,2 à 0,8 mg/h administrée selon un schéma intermittent.

L'efficacité des nitrates organiques est rétablie après une suspension thérapeutique durant laquelle ces substances ne sont plus présentes dans l'organisme. Des intervalles non thérapeutiques de 10 à 12 heures sont reconnus comme étant suffisants pour que la réponse au médicament soit rétablie. Plusieurs études ont démontré que lorsque la nitroglycérine est administrée selon un schéma posologique intermittent, des doses de TRANSDERM-NITRO^{MD} de l'ordre de 0,4 à 0,8 mg/h (20 à 40 cm²) ont augmenté la capacité à l'effort pendant des périodes allant jusqu'à 8 heures, et qu'il y avait une tendance à l'augmentation de la capacité à l'effort pendant 12 heures. Un essai clinique contrôlé porte à croire que l'administration intermittente des nitrates peut être associée à une diminution de la tolérance à l'effort vers la fin de l'intervalle non thérapeutique, si l'on compare à un placebo. On n'a pas établi la signification clinique de cette observation. Dans un autre essai clinique, on a observé une fréquence accrue des crises nocturnes d'angine durant la période non thérapeutique chez certains patients traités par la nitroglycérine, en comparaison d'un placebo. Par conséquent, on devra tenir compte de la possibilité de fréquence ou de gravité accrue des crises d'angine durant l'intervalle de suspension thérapeutique.

La principale action pharmacologique de la nitroglycérine consiste essentiellement à relâcher les fibres musculaires lisses. Son efficacité thérapeutique repose sur ses effets au niveau du muscle vasculaire lisse.

On observe une vasodilatation proportionnelle à la dose des lits artériels et veineux, avec prédominance de l'effet au niveau du système veineux. L'augmentation de la capacitance veineuse (accumulation de sang) entraîne une diminution du retour veineux, du volume ventriculaire télédiastolique, et de la précharge.

Par ailleurs, l'effet vasodilatateur sur les vaisseaux de grande résistance tend à abaisser la pression systolique, de même que la tension pariétale du ventricule gauche lors de la systole et la postcharge. Ces effets s'additionnent pour diminuer les besoins du myocarde en oxygène.

Pharmacocinétique

Absorption

Après une seule application de TRANSDERM-NITRO^{MD}, les concentrations plasmatiques de nitroglycérine atteignent un plateau dans les 2 heures et se maintiennent ainsi pendant toute la période d'application recommandée. La hauteur de ce plateau est directement proportionnelle à la taille de la surface de libération du médicament. Les concentrations plasmatiques atteintes sont les mêmes, que le patch soit appliqué sur le bras, le bassin ou la poitrine. Les concentrations redescendent rapidement après le retrait du patch. On n'observe aucune accumulation du médicament à la suite d'applications répétées de TRANSDERM-NITRO^{MD}.

Distribution

Le taux de fixation de la nitroglycérine aux protéines plasmatiques est de 61 à 64%, alors qu'il est de 23% et de 11 % dans le cas du 1,2-dinitrate de glycéryle et du 1,3-dinitrate de glycéryle, respectivement.

Métabolisme

La nitroglycérine est rapidement métabolisée en dinitrates et en mononitrates de glycéryle dans le foie par une réductase de nitrate organique glutathion-dépendante. En outre, des études *in vitro* sur

des érythrocytes humains ont montré que l'érythrocyte est également un site de biotransformation de la nitroglycérine, qui s'effectue par le biais d'un processus enzymatique sulphydryl-dépendant et d'une interaction avec l'hémoglobine réduite. L'importance du taux réduit d'hémoglobine dans les érythrocytes humains semble jouer un rôle majeur du point de vue de l'activité métabolique érythrocytaire et c'est pourquoi la prudence s'impose lors de l'emploi du médicament en présence d'anémie. Dans les études chez l'animal, on a constaté que les tissus vasculaires extra-hépatiques (veine fémorale, veine cave inférieure, aorte) jouent également un rôle important dans le métabolisme de la nitroglycérine, ce qui concorde avec la clairance élevée des nitrates dans la circulation générale. Les expériences *in vitro* ont également démontré que la biotransformation de la nitroglycérine coïncide avec la relaxation du muscle vasculaire lisse; cette observation concorde avec l'hypothèse selon laquelle la biodégradation de la nitroglycérine intervient dans son mode d'action qui induit une vasodilatation.

À faibles doses, la nitroglycérine est bioactivée par l'activité mitochondriale de l'aldéhyde-déshydrogénase, puis elle est convertie en nitrites et en métabolites dinitrés (1,2-dinitrate de glycéryle et 1,3-dinitrate de glycéryle) par une réductase de nitrate organique glutathion-dépendante. Les nitrites sont ensuite activés par le cytochrome oxydase ou par dismutation acide dans l'espace intermembranaire (H⁺), produisant finalement du monoxyde d'azote (NO) ou des substances apparentées, qui activent la guanylyl cyclase soluble et déclenchent le signal du guanosine monophosphate cyclique (cGMP) par l'intermédiaire d'une protéine kinase cGMP-dépendante, ce qui entraîne la vasorelaxation. À doses élevées, le dinitrate de glycéryle, le mononitrate de glycéryle et la nitroglycérine sont bioactivés par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ dans le réticulum endoplasmique lisse, produisant directement du monoxyde d'azote, lequel provoque la vasorelaxation.

Excrétion

La nitroglycérine est excrétée par voie rénale sous forme de métabolites dinitrés et mononitrés, de conjugués glucuronide et de glycérol. La demi-vie d'élimination de la nitroglycérine, du 1,2-dinitrate de glycéryle et des mononitrates de glycéryle est de 10 minutes, de 30 à 60 minutes et de 5 à 6 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de TRANSDERM-NITRO^{MD} n'ont pas été établies chez la personne âgée. D'autres données cliniques publiées indiquent que cette population présente une sensibilité accrue aux nitrates, ce qui peut entraîner une hypotension et augmenter le risque de chute lors de l'emploi de la nitroglycérine à des doses thérapeutiques. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être choisie avec prudence; on commence habituellement par une dose voisine de la limite inférieure de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux administrés conjointement.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez l'enfant. On ne peut donc formuler de recommandations pour ce groupe d'âge.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les patchs à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Chaque patch est scellé dans une enveloppe individuelle. Le patch doit être conservé dans son enveloppe.

Conserver les patchs TRANSDERM-NITRO^{MD} hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant leur utilisation et au moment de jeter les patchs usagés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0,2	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0,4	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0,6
Taux de libération in vivo de la nitroglycérine	0,2 mg/h	0,4 mg/h	0,6 mg/h
Teneur en nitroglycérine	25 mg	50 mg	75 mg
Surface de libération du médicament	10 cm ²	20 cm ²	30 cm ²
Code d'identification	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0.2 MG/HR CG DOD	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0.4 MG/HR CG DPD	TRANSDERM- NITRO ^{MD} 0.6 MG/HR CG EJE
Couleur de la pellicule protectrice (retirer et jeter)	blanc cassé	blanc cassé	blanc cassé

Composition/Description

Le système thérapeutique transdermique TRANSDERM-NITRO^{MD} (nitroglycérine) est un dispositif plat multicouches, conçu pour libérer la nitroglycérine de façon continue à travers une membrane semi-perméable après son application sur la peau intacte. Dans les cas où la perméabilité de la peau est excessive, cette membrane limite la libération du médicament.

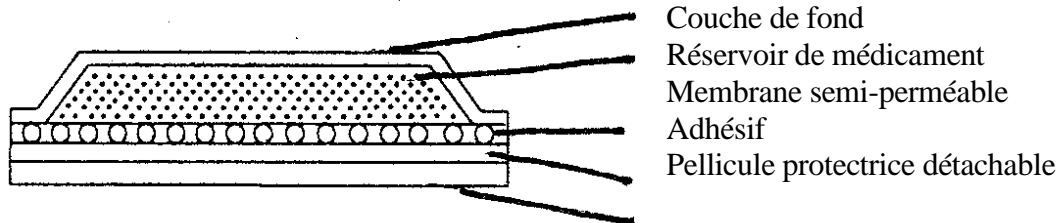
Le taux de libération de la nitroglycérine dépend directement de la surface de libération du médicament du patch appliqué (voir Tableau ci-dessus). Le taux nominal de libération in vivo de la nitroglycérine est environ de 0,02 mg/cm²/h. La nitroglycérine qui reste dans le patch sert de source d'énergie thermodynamique qui maintient la libération du médicament à un taux constant.

Le patch se compose de cinq couches, à savoir :

- (1) une couche de fond de couleur beige rosé (plastique aluminisé) imperméable à la nitroglycérine;
- (2) un réservoir contenant de la nitroglycérine absorbée sur du lactose, du dioxyde de silicone colloïdal et de la silicone médicale liquide;

- (3) une membrane d'éthylène/de copolymère d'acétate de vinyle perméable à la nitroglycérine;
- (4) une couche d'adhésif de silicone hypoallergène;
- (5) une pellicule protectrice (détachable) que l'on enlève avant d'utiliser le patch pour exposer sa surface adhésive.

Coupe transversale du patch :



PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

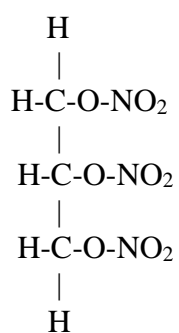
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Nitroglycérine

Nom chimique : propanetriol-1,2,3 trinitrate

Formule moléculaire : $C_3H_5N_3O_9$; 227,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Librement soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle et le chloroforme; soluble dans le méthanol; légèrement soluble dans l'eau.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez le cobaye, la dose intraveineuse létale de nitroglycérine a été établie à 83,5 mg/kg; chez le lapin, la DL₅₀ à la suite de l'administration intraveineuse a été établie à 43 mg/kg. Chez le lapin, le cobaye, le rat et le chat, la dose létale consécutive à l'administration intramusculaire a varié entre 150 et 500 mg/kg. Avec l'administration orale, on a constaté que les doses létales étaient de l'ordre de 80 à 100 mg/kg chez le cobaye et le rat. Les signes et symptômes de toxicité comprennent la méthémoglobinémie et le collapsus circulatoire suivis de convulsions et de mort.

Toxicité subaiguë

Chez le chat, l'administration sous-cutanée de nitroglycérine, à une dose faible de 0,1 mg/kg par jour pendant une période de 40 jours a provoqué une anémie, ainsi qu'une dégénérescence graisseuse du foie. On a administré tous les jours durant 50 jours des doses élevées de 7,5 ou 15 mg/kg par voie sous-cutanée à ces animaux : deux d'entre eux sont morts après avoir reçu respectivement de 10 à 20 doses. Chez ceux qui ont survécu, on a observé un ictère et de l'albuminurie; l'examen post-mortem a révélé des hémorragies dans le cervelet, le cœur, le foie et la rate.

Études sur la reproduction

Une étude sur la reproduction de trois générations de rats a révélé que le groupe ayant reçu la dose élevée présentait des effets indésirables sur la fertilité (363 et 434 mg/kg/jour dans leur régime pour mâles et femelles, respectivement) résultant d'une diminution de la prise de nourriture qui a entraîné un état nutritionnel médiocre et une baisse de la prise de poids corporel des femelles, ainsi qu'une baisse de la spermatogenèse (accompagnée par une augmentation du tissu interstitiel) chez les mâles. Bien que la taille de la portée, le poids à la naissance, la viabilité et les indices d'allaitement et le poids du nouveau-né au moment du sevrage aient été réduits, il n'y a eu aucun effet tératogène spécifique consécutif à l'administration de nitroglycérine.

Carcinogénèse

Une étude chez les rats recevant des doses élevées de nitroglycérine dans leur régime alimentaire (363 mg/kg/jour chez les mâles et 434 mg/kg/jour chez les femelles) pendant deux ans a démontré

une incidence d'hépatomes et/ou de nodules néoplasiques de 67 % et une incidence de tumeurs des cellules interstitielles des testicules de près de 50 %. L'incidence d'hépatomes et/ou de nodules néoplasiques chez les rats recevant une dose moyenne de 31,5 mg/kg/j (mâles) ou de 38,1 mg/kg/j (femelles) était de près de 11 % comparativement à près de 2 % dans le groupe témoin. Les souris recevant 1022 mg/kg/j (mâles) ou 1058 mg/kg/j (femelles) durant la même période n'ont présenté aucune tumeur reliée au traitement.

Mutagenèse

Il semble qu'il n'y ait eu aucun effet mutagène consécutif à l'administration de nitroglycérine dans les analyses de cytogénétique de la moelle osseuse et des cellules rénales chez les chiens (jusqu'à 25 mg/kg en capsules pendant un an) et les rats à qui l'on avait administré de la nitroglycérine pendant deux ans (jusqu'à 363 mg/kg/j chez les mâles et 434 mg/kg/j chez les femelles) et lors d'une étude de mutation létale dominante menée chez les rats.

RÉFÉRENCES

1. AGABITI ROSEI E, MUIESAN ML, POLLAVINI G, BICHISAO E et MUIESAN G. The treatment of angina pectoris with nitroglycerin plasters. A multicenter study involving 6,986 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25 (10): 572-581.
2. BRIDGMAN KM, CARR M et TATTERSALL AB. Post-marketing surveillance of the TRANSIDERM-NITRO patch in general practice. *J Int Med Res* 1984; 12: 40-45.
3. CERRI B, GRASSO F, CEFIS M et POLLAVINI G. Comparative evaluation of the effect of two doses of NITRODERM TTS on exercise-related parameters in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1984; 5: 710-715.
4. COHN PF et GORLIN R. Physiologic and clinical actions of nitroglycerin. *Med Clin North Am* 1974; 58: 407-415.
5. COWAN JC. Nitrate tolerance. *Int J Card* 1986; 12:1-19.
6. COWAN JC, BOURKE JP, REID DS et JULIAN DG. Prevention of tolerance to nitroglycerin patches by overnight removal. *Am J Cardiol* 1987; 60: 271-275.
7. DeMOTS H et GLASSER P. Intermittent Transdermal Nitroglycerin Therapy in the Treatment of Chronic Stable Angina. *JACC* 1989; 13(4):786-793.
8. DICKSTEIN K et KNUTSEN H. A double-blind multiple crossover trial evaluating a transdermal nitroglycerin system vs placebo. *Eur Heart J* 1985; 6 (1): 50-56.
9. FLAHERTY JT. Transdermal nitroglycerin: Is intermittent therapy the answer to tolerance? *Practical Cardiology* 1987; 13 (11): 49-61.

10. GEORGOPOULOS AJ, MARKIS A et GEORGIADIS H. Therapeutic efficacy of a new transdermal system containing nitroglycerin in patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 481-485.
11. HUNTER KW et MAHAPATRA R. Short-term and chronic effects of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Drug Develop Res* 1986; 9: 219-224.
12. IMHOF PR, MUELLER P, GEORGOPOULOS AJ et GARNIER B. NITRODERM TTS versus oral isosorbide dinitrate: A double-blind trial in patients with angina pectoris. *Acta Ther* 1985; 11: 155-170.
13. LUKE R, SHARPE N et COXON R. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: Efficacy of intermittent application. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (3): 642-646.
14. MIDTBO K. A comparative study of transdermal nitroglycerin versus placebo in the treatment of stable angina pectoris. Dans : Bussmann WD, Zanchetti A, eds. Transdermal Nitroglycerin Therapy. Proc Internat Symp, Dusseldorf, July 11, 1984 during IXth Eur Congr of Cardiol, Hans Huber Publishers, Berne 1984; 35-41.
15. MUIESAN G, AGABITI-ROSEI E, MUIESAN L, ROMANELLI G, POLLAVINI P, PASOTTI C, FIORI G, MURATORI L, ZUARINI AM, PASTORINI C, BORZIANI S, BOZZI LB et MARCHETTI S. A multicenter trial of transdermal nitroglycerin in exercise-induced angina: Individual antianginal response after repeated administration. *Am Heart J* 1986; 112 (1): 233-238.
16. MULLER P, IMHOF PR, BURKART F, CHU L-C et GÉRARDIN A. Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 473-480.
17. PARKER JO. Nitrate therapy in stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1987; 316:(26) 1635-1642.

18. PARKER JO. Intermittent Transdermal Nitroglycerin Therapy in the Treatment of Chronic Stable Angina *JACC* 1989; 13(4):794-795.

19. RIESS W, BRECHBUHLER S, FANKHAUSER P, GERARDIN A, IMHOF P et MOPPERT J. The pharmacokinetics of nitroglycerin, with particular reference to NITRODERM-TTS. DANS : Bussmann W-D, Zanchetti A, eds. Transdermal nitroglycerin therapy. Proc Int Symp. Dusseldorf, IX Eur Cong Cardiol, Hans Huber Publishers, Berne 1985;9-21.

20. SCARDI S, PIVOTTI F, FONDA F, PANDULLO C, CASTELLI M et POLLAVINI G. Effect of a new transdermal therapeutic system containing nitroglycerin on exercise capacity in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1985; 110 (3): 546-551.

21. SCHAER DH, BUFF LA et KATZ RJ. Sustained Antianginal Efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval *Am J Cardiol* 1988; 61:46-50.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

TRANSDERM-NITRO^{MD} **Patch de nitroglycérine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **TRANSDERM-NITRO^{MD}** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé; il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TRANSDERM-NITRO^{MD}** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

NE prenez **PAS** de médicaments pour traiter l'impuissance (dysfonction érectile) comme **VIAGRA*** (citrates de sildénafil), **CIALIS*** (tadalafil), **LEVITRA*** ou **STAXYN*** (vardénafil) pendant que vous utilisez **TRANSDERM-NITRO^{MD}**. L'emploi de **TRANSDERM-NITRO^{MD}** en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments pourrait provoquer une grave baisse de la pression sanguine (hypotension), entraînant une perte de conscience, une crise cardiaque ou la mort.

Pourquoi utilise-t-on TRANSDERM-NITRO^{MD}?

TRANSDERM-NITRO^{MD} est utilisé pour prévenir l'angine de poitrine (douleurs thoraciques) chez des patients adultes. On peut l'employer seul ou avec d'autres agents anti-angineux comme les bêta-bloquants et/ou les antagonistes du calcium.

TRANSDERM-NITRO^{MD} n'est pas destiné à traiter les crises d'angine aiguës; dans ce cas, vous devrez utiliser une préparation de nitroglycérine pour administration sublinguale.

Comment TRANSDERM-NITRO^{MD} agit-il?

En application sur la peau, **TRANSDERM-NITRO*** libère de petites quantités de nitroglycérine à une vitesse constante. Celles-ci passent directement dans la circulation sanguine, à travers la peau. **TRANSDERM-NITRO^{MD}** agit en relâchant et en dilatant les vaisseaux sanguins, ce qui augmente l'approvisionnement de sang et d'oxygène au cœur. **TRANSDERM-NITRO^{MD}** aide donc à prévenir d'autres crises douloureuses d'angine (douleurs thoraciques).

Quels sont les ingrédients de TRANSDERM-NITRO^{MD}?

Ingrédient médicinal : nitroglycérine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicone colloïdal, lactose et silicone médicale liquide

Le patch est composé d'une couche de plastique aluminisé, d'une membrane d'éthylène/de copolymère d'acétate de vinyle et d'une couche d'adhésif de silicone hypoallergène.

TRANSDERM-NITRO^{MD} se présente sous les formes suivantes :

Les patchs TRANSDERM-NITRO^{MD} sont offerts en trois concentrations :

TRANSDERM-NITRO^{MD} à 0,2 mg/h (10 cm²)

TRANSDERM-NITRO^{MD} à 0,4 mg/h (20 cm²)

TRANSDERM-NITRO^{MD} à 0,6 mg/h (30 cm²)

TRANSDERM-NITRO^{MD} ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la nitroglycérine, aux nitrates, aux nitrites ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux contenus dans le produit;
- vous avez récemment subi une crise cardiaque ou déjà eu une autre maladie cardiaque grave, un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme à la tête;
- vous présentez une sensation de tête légère, des étourdissements ou un évanouissement après être passé de la position couchée ou assise à la station debout (hypotension orthostatique);
- vous présentez un rétrécissement des valves cardiaques;
- vous présentez un trouble causé par une augmentation anormale de la pression sanguine dans le cerveau (augmentation de la pression intracrânienne);
- vous avez une maladie des yeux appelée *glaucome à angle fermé* ou toute autre maladie comportant une hausse de la pression dans les yeux;
- vous souffrez d'anémie grave (faible taux de fer ou de globules rouges dans le sang);
- vous prenez des médicaments pour traiter les problèmes de dysfonction érectile comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil);
- vous prenez des médicaments pour traiter une pression sanguine élevée dans vos poumons tels que ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre médecin avant d'utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD}. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- votre pression sanguine est basse ou vous prenez des diurétiques (médicaments qui font uriner);
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire;
- vous allaitez ou si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD} et, le cas échéant, vous indiquera les précautions à prendre pendant son emploi;
- vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans;
- vous êtes déshydraté, vous vomissez ou transpirez de façon excessive ou vous souffrez de diarrhée abondante;
- vous souffrez d'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Autres mises en garde

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par TRANSDERM-NITRO^{MD} avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez, surtout après avoir reçu votre première dose de TRANSDERM-NITRO^{MD} ou lorsque la dose du médicament est augmentée.

Une tolérance à TRANSDERM-NITRO^{MD} et à des médicaments similaires peut apparaître après de longues périodes d'emploi. L'usage prolongé de ce produit peut provoquer des crises d'angine plus facilement. Ne cessez pas soudainement d'utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD}; discutez-en d'abord avec votre professionnel de la santé.

TRANSDERM-NITRO^{MD} n'est pas destiné aux enfants.

Après un usage normal, les patchs TRANSDERM-NITRO^{MD} contiennent une quantité suffisante de nitroglycérine résiduelle pour constituer un risque potentiel pour les enfants et les animaux domestiques.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Interactions médicamenteuses graves

Si vous prenez des médicaments pour traiter l'impuissance (dysfonction érectile), comme le citrate de sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil, ou tout autre médicament semblable (inhibiteurs de la PDE5), l'emploi de TRANSDERM-NITRO^{MD} pourrait causer une chute importante de votre pression sanguine et entraîner une perte de conscience, une crise cardiaque ou la mort.

Si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous avez besoin d'utiliser TRANSDERM-NITRO^{MD} (p. ex., en cas de douleurs thoraciques causées par une crise d'angine aiguë), obtenez de l'aide médicale sans délai.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TRANSDERM-NITRO^{MD} :

- Ne prenez aucun médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile comme VIAGRA* (citrate de sildénafil), CIALIS* (tadalafil), LEVITRA* ou STAXYN* (vardénafil) si vous utilisez TRANSDERM-NITRO^{MD}.
- médicaments utilisés pour traiter la pression sanguine élevée, comme :
 - les diurétiques (médicaments qui font uriner)
 - les antagonistes du calcium (p. ex., diltiazem, nifédipine, vérapamil)
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - les bêta-bloquants
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs tricycliques)
- tranquillisants

- tout autre médicament pouvant avoir le même effet que TRANSDERM-NITRO^{MD}
- alcool
- médicaments utilisés pour traiter la migraine (p. ex., dihydroergotamine)
- acide acétylsalicylique (aspirine)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex., ibuprofène, naproxen, célécoxib)
- N'utilisez pas TRANSDERM-NITRO^{MD} si vous prenez des médicaments pour traiter une pression sanguine élevée dans vos poumons tels que ADEMPAS* (riociguat), REVATIO* (citrate de sildénafil) ou ADCIRCA* (tadalafil).

Mode d'emploi de TRANSDERM-NITRO^{MD}

1. Choix du site d'application

Pour l'application du patch, vous choisirez l'endroit vous convenant le mieux, sauf la partie inférieure des jambes (au-dessous des genoux) ou les avant-bras (au-dessous des coudes). De nombreux patients ont une préférence pour la poitrine. L'application à un endroit où il n'y a pas de poils est préférable. Éviter les plis cutanés. La peau ne doit pas non plus comporter de cicatrices, de brûlures, d'irritations ou d'égratignures étant donné que cela peut modifier la dose de médicament que vous recevez. Vous devrez changer de site d'application chaque jour et attendre quelques jours avant d'appliquer de nouveau le patch à un endroit déjà utilisé. Pour vous aider à ne pas oublier de changer régulièrement de site d'application, vous désirez peut-être utiliser le même endroit un certain jour de la semaine.

Par exemple :

dimanche	1
lundi	2
mardi	3
mercredi	4
jeudi	5
vendredi	6
samedi	7
dimanche	1
lundi	2 etc.

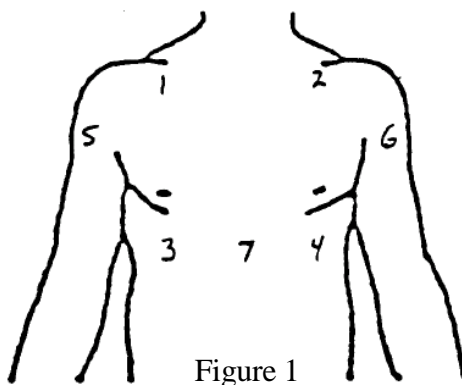


Figure 1

2. Préparer la peau

Pour assurer une bonne adhérence du patch TRANSDERM-NITRO^{MD}, la peau doit être propre et sèche et n'être enduite ni de crème, lotion, huile ou poudre. Au cas où la présence de poils pourrait gêner l'adhérence du patch ou son retrait, on peut les couper - ne pas les raser, ce qui pourrait irriter la peau.

3. Retirer le patch de son enveloppe

Chaque patch TRANSDERM-NITRO^{MD} est scellé individuellement dans une enveloppe protectrice. Pour le retirer de l'enveloppe, déchirer celle-ci à l'endroit marqué par l'encoche. Ne pas utiliser de ciseaux car vous pourriez faire une incision dans le patch (Figures 2 et 3). Le patch TRANSDERM-NITRO^{MD} est conçu comme unité de traitement et ne doit pas être coupé.



Figure 2

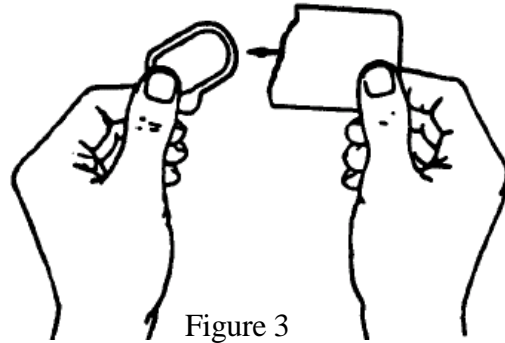


Figure 3

4. Identifier le patch et enlever la pellicule protectrice

Le patch lui-même est de couleur beige rosé. Une pellicule en plastique recouvre le côté adhésif (collant) du patch pendant sa conservation, et doit être enlevée et jetée avant l'application. La pellicule en plastique est blanche des deux côtés ou transparente, selon la taille du patch.

Prenez le patch dans sa longueur, la languette vers le haut et la pellicule en plastique en face de vous (Figure 4). Si vous êtes gaucher, il sera peut-être plus facile de commencer avec la languette vers le bas et le côté beige rosé vers vous. Soulevez fermement la languette vers vous avec le pouce. À l'aide des deux pouces, retirez soigneusement la pellicule protectrice en plastique du patch en commençant par la languette (Figure 5). Continuer à retirer la pellicule en plastique du patch permettant de coucher le patch sur l'extérieur de vos doigts (Figure 6).



Figure 4



Figure 5



Figure 6

En retirant la pellicule en plastique, vous avez exposé le côté adhésif. Le côté adhésif du patch semble avoir un rebord de couleur argentée. De ce côté, vous pourrez aussi voir la crème blanche contenant la nitroglycérine à l'intérieur du patch.

Évitez de toucher l'adhésif. Si votre patch vous est appliqué par quelqu'un d'autre, il/elle devra prendre les mêmes précautions et éviter de toucher la surface adhésive. Appliquez le patch de couleur beige rosé aussitôt que la pellicule protectrice en plastique est retirée. Jetez la pellicule en plastique.

5. Application du patch

Appliquez le côté adhésif (exposé) du patch (c-à-d. côté du rebord argenté) sur l'endroit que vous avez choisi, tel qu'il est expliqué ci-dessus, en vous rappelant que la peau à cet endroit doit être propre et sèche, et n'être enduite ni de crème, de lotion, d'huile ou de poudre. Pressez fermement en appuyant avec le creux de la main pendant 10 à 20 secondes (Figure 7), puis passez un doigt sur le pourtour du patch en appuyant. Une fois que le patch est en place, évitez de tirer pour voir s'il colle bien. Appliqué correctement, le côté de couleur beige rosé sera exposé lorsqu'on aperçoit le patch sur la peau.

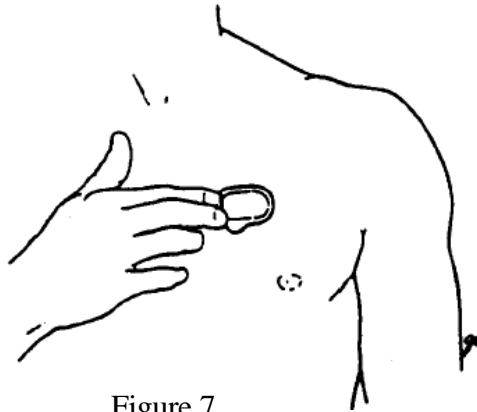


Figure 7

6. Pour changer le patch

Vous devez changer de patch selon le schéma posologique que vous a prescrit votre médecin. Il est important de respecter la période de retrait recommandée par votre médecin. Si par hasard vous oubliez de changer votre patch au moment voulu, vous le changez dès que possible, en continuant à suivre votre schéma posologique habituel.

Retirez le patch en tirant sur la languette. Chaque patch ne peut être appliqué qu'une seule fois. Les patches utilisés doivent être pliés en deux du côté adhésif et jetés dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Pour enlever les traces d'adhésif sur la peau, il suffit de frotter avec de l'alcool à friction ou de l'huile minérale légère.

7. Si TRANSDERM-NITRO^{MD} se décolle

L'adhérence du patch n'est pas compromise au contact de l'eau (par exemple lorsque vous prenez un bain, une douche ou que vous vous baignez en piscine) ni lorsque vous vous livrez à des activités physiques. Il est peu probable que le patch se détache de lui-même, mais si cela arrivait, vous le jetterez et le remplacerez par un autre que vous appliquerez à un autre endroit. Vous continuerez ensuite à suivre votre schéma posologique habituel.

Dose habituelle chez l'adulte

Le régime posologique quotidien est basé sur une thérapie intermittente (une période avec patch suivie d'une période sans patch) pour prévenir l'apparition de tolérance à la nitroglycérine.

Dose d'attaque : un patch TRANSDERM-NITRO^{MD} à 0,2 mg/h (10 cm²) que l'on applique en général le matin. Si cette dose est bien tolérée, on peut l'augmenter, si nécessaire, à 0,4 mg/h (20 cm²). La dose maximale est de 0,8 mg/h (40 cm²).

Surdose

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de TRANSDERM-NITRO^{MD}, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRANSDERM-NITRO^{MD}?

Lorsque vous utilisez TRANSDERM-NITRO^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles

- Maux de tête
- Rougeurs du visage
- Nausées
- Vomissements
- Éruption cutanée, démangeaisons et/ou sensation de brûlure à l'endroit où le patch est appliqué

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<u>INCONNUE</u>			
Réaction allergique : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			√
Angine instable : douleurs thoraciques qui ont changé ou se sont aggravées, nausées, anxiété, transpiration, essoufflement, étourdissements, fatigue			√
Hausse du taux de méthémoglobine dans le sang : essoufflement; coloration bleue ou violette des lèvres, des doigts et/ou des orteils; maux de tête; fatigue; étourdissements; perte de conscience			√
Pression sanguine basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, battements cardiaques rapides. Ces symptômes peuvent survenir après être passé de la position couchée ou assise à la station debout.	√		
Pression sanguine élevée : maux de tête, problèmes de vision, battements cardiaques irréguliers	√		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://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://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php); à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

TRANSDERM-NITRO^{MD} doit être conservé à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler. Le patch doit toujours être conservé dans son enveloppe scellée.

TRANSDERM-NITRO^{MD} doit être placé dans un endroit hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant son utilisation et au moment de jeter le patch usagé. Si votre patch colle à la peau d'un enfant ou d'une autre personne, retirez-le immédiatement et contactez un médecin.

Pour en savoir plus sur TRANSDERM-NITRO^{MD} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.novartis.ca/fr/), sur le site du fabricant (<http://www.novartis.ca/fr/>), ou encore, en composant le 1-800-363-8883 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc., 385, boul. Bouchard, Dorval QC H9S 1A9.

Dernière révision : 26 août 2015

TRANSDERM-NITRO est une marque déposée.

* Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.