

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY

Vaporisateur sublingual de nitroglycérine

0,4 mg par dose prémesurée

Antiangineux

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 08 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 208308

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ÉTUDES CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	19

MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY

Vaporisateur sublingual de nitroglycérine

0,4 mg par dose prémesurée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale (sublingual)	vaporisateur, 0,4 mg par dose prémesurée	éthanol, huile de menthe poivrée, propulseur HFA 134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) est indiqué pour :

- la prise en charge et le traitement des crises aiguës d'angine de poitrine.

CONTRE-INDICATIONS

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) est contre-indiqué pour :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à la nitroglycérine ou à l'un des composants du produit, ou ayant des antécédents de réactions idiosyncrasiques aux dérivés nitrés organiques. Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la présente monographie.
- les patients souffrant d'anémie grave;
- les patients présentant un glaucome à angle fermé;
- les patients présentant une pression intracrânienne élevée;
- les patients ayant subi un infarctus du myocarde;
- les patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë (choc cardiogénique, hypovolémie grave ou hypotension grave);
- les patients présentant une insuffisance cardiaque (sténose aortique ou mitrale, péricardite constrictive ou myocardiopathie hypertrophique obstructive).

L'utilisation concomitante, régulière et/ou intermittente, du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tels que

le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil est formellement contre-indiquée, car ces médicaments potentialisent les effets vasodilatateurs du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine), ce qui peut entraîner une hypotension grave.

L'utilisation concomitante de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) avec d'autres médicaments agissant sur la voie oxyde nitrique – guanylate cyclase soluble – monophosphate de guanosine cyclique (NO-sGC-cGMP), dont riociguat est contre-indiquée en raison du risque de développement d'épisodes potentiellement mortels d'hypotension ou d'une syncope.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des maux de tête ou des symptômes d'hypotension, comme la faiblesse ou les étourdissements, particulièrement quand on se relève brusquement d'une position couchée, peuvent être dus à un surdosage. Dans de tels cas, on doit réduire la dose ou la fréquence d'utilisation du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine).

Dans les cas où une cyanose surviendrait pendant un traitement à dose élevée, le traitement conclusif doit vérifier s'il n'y aurait pas présence d'une méthémoglobinémie.

Appareil cardiovasculaire

La nitroglycérine est un puissant vasodilatateur qui cause une légère chute de la tension artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm de Hg) chez certains patients lorsqu'utilisée aux posologies thérapeutiques. Il faut faire preuve de prudence quand on utilise ce médicament chez des patients qui sont prédisposés à l'hypotension ou qui en souffrent.

L'hypotension et une tachycardie ou une bradycardie réflexe peuvent survenir après l'administration de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Ces conditions peuvent provoquer des troubles du rythme cardiaque mortels comme une fibrillation ventriculaire ou une asystole, surtout chez les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde touchant le ventriculaire droit en particulier.

Dépendance/tolérance

Une tolérance acquise à ce médicament et une tolérance croisée aux autres dérivés nitrés peuvent se développer. On a également observé des cas de dépendance physique. Lors de l'emploi chronique de dérivés nitrés, on a signalé que les crises d'angine peuvent être plus facilement provoquées, et on a également rapporté un rebond des effets hémodynamiques peu de temps après le retrait des nitrés. Il faut éviter de mettre fin soudainement au traitement.

Conduite d'un véhicule ou exécution de tâches dangereuses

Particulièrement au début du traitement, la nitroglycérine peut provoquer des symptômes liés à l'hypotension orthostatique, tels que des étourdissements, ce qui risque de nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas réalisé d'études animales de reproduction avec la nitroglycérine. On ignore si la nitroglycérine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, on doit utiliser le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si la nitroglycérine est excrétée dans le lait maternel. L'innocuité chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie. Par conséquent, il est déconseillé d'allaiter pendant la durée du traitement. Il est donc important d'évaluer si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Pédiatrie

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

Gériatrie

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'utilisation de la nitroglycérine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque requiert une surveillance attentive des paramètres cliniques et/ou hémodynamiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables au vaporisateur de nitroglycérine sont généralement liés à la dose. Dans le cadre d'un essai clinique mené chez des patients atteints d'angine chronique stable, on a relevé les effets indésirables suivants lorsque les patients utilisaient un vaporisateur de nitroglycérine : maux de tête, étourdissements, paresthésie et dyspnée. Tous ces effets étaient d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en

pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.

On a évalué l'innocuité du vaporisateur de nitroglycérine lors d'un essai croisé à 5 périodes, à dose unique, réalisé à double insu et avec randomisation, chez des patients atteints d'angine chronique stable répondant efficacement à la nitroglycérine par voie sublinguale. On a évalué les effets de doses variées (0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg et 1,6 mg). On a observé les effets indésirables suivants : des maux de tête pouvant être graves et persistants ont été l'effet indésirable de la nitroglycérine le plus souvent signalé. Une sensibilité marquée aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés accompagnée de réactions graves (nausées, vomissements, faiblesse, agitation, pâleur, gêne rétrosternale, transpiration et collapsus) a été rapportée à l'occasion, même aux doses thérapeutiques (voir Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques).

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables les plus fréquents considérés comme étant liés à l'administration du médicament.

Tableau 1 – Effets indésirables du vaporisateur de nitroglycérine couramment observés chez des patients atteints d'angine de poitrine

Classe de système d'organes Effet indésirable	Fréquence	
	Vaporisateur de nitroglycérine 0,4 – 1,6 mg n=51	Placebo n=49
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	2 %	0 %
Stomatite	0 %	2 %
Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Asthénie	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Infections et infestations		
Pharyngite	4 %	0 %
Rhinite	2 %	2 %
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	16 %	0 %
Étourdissements	6 %	2 %
Paresthésie	4 %	0 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	4 %	0 %
Troubles vasculaires		
Vasodilatation	2%	0 %

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :

- Une méthémoglobinémie significative est rare aux doses traditionnelles, mais peut se produire, surtout chez les patients qui présentent des anomalies génétiques de l'hémoglobine.

Troubles cardiaques :

- Tachycardie

Troubles gastro-intestinaux :

- Nausée
- Vomissements

Troubles généraux et touchant le point d'administration :

- Gêne rétrosternale
- Faiblesse

Troubles psychiatriques :

- Agitation

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Dermatite exfoliative
- Transpiration
- Éruption cutanée

Troubles vasculaires :

- Collapsus
- Bouffées vasomotrices
- Pâleur
- Hypotension posturale

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

- Réactions allergiques : Des cas de réactions anaphylactiques, d'angio-œdème (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), d'œdème du larynx, de la luette et des bronches, d'urticaire et de dermatite autour de la bouche ont été signalés.
- Hypotension, parfois grave, incluant l'hypotension orthostatique (posturale), possiblement associée à une tachycardie réflexe ou à une bradycardie paradoxale réflexe. La gravité de la bradycardie paradoxale réflexe peut varier, allant d'une simple bradycardie sinusale à un bloc auriculoventriculaire, à une asystole et à une syncope.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

Inhibiteurs de la PDE5 : L'utilisation concomitante du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY avec le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil ou tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc peut causer une hypotension qui met la vie du patient en danger, accompagnée d'une syncope ou d'un infarctus du myocarde entraînant la mort.

Aperçu

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec les autres médicaments ayant un effet abaisseur de la tension artérielle comme les antihypertenseurs, les diurétiques, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, l'alcool et la saproptérine, car ceux-ci peuvent potentialiser la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.

Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc : citrate de sildénafil, tadalafil, vardénafil	EC	Grave hypotension (avec syncope ou IM) décès	Les inhibiteurs de la PDE5 potentialisent les effets hypotenseurs des dérivés nitrés et des donneurs de monoxyde d'azote. L'utilisation concomitante du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY et de ces agents peut causer une hypotension qui met la vie du patient en danger, accompagnée d'une syncope ou d'un infarctus du myocarde entraînant la mort. Par conséquent, l'utilisation du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY avec des inhibiteurs de la PDE5 est formellement contre-indiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Si un patient traité par un inhibiteur de la PDE5 doit recevoir un dérivé nitré à action rapide (par exemple en cas de crise aiguë d'angine de poitrine), il doit être immédiatement hospitalisé.
Neuroleptiques	C+T	Grave hypotension, étourdissements, syncope,	Il pourrait y avoir interaction pharmacocinétique entre les dérivés nitrés et les neuroleptiques, alors que de l'oxyde nitrique libéré des dérivés nitrés pourrait freiner l'expression de l'enzyme CYP, réduisant la

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		orthostatisme ou tachycardie	<p>clairance métabolique et, ce faisant, augmentant l'exposition aux neuroleptiques, particulièrement la benzamide et les neuroleptiques de deuxième génération.</p> <p>Une interaction pharmacodynamique est également possible, puisque les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs et que les neuroleptiques se lient à certains récepteurs, entraînant un effet vasodilatateur. Le traitement d'association peut donner lieu à une augmentation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés.</p> <p>La prudence est de mise en cas d'emploi concomitant. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires.</p>
Antidépresseurs tricycliques	E+T	Grave hypotension	<p>L'hypotension orthostatique est un effet secondaire fréquent et potentiellement grave du traitement par les antidépresseurs tricycliques. Par conséquent, un mécanisme pharmacodynamique des suites d'une interaction médicamenteuse est possible, puisque le traitement d'association peut entraîner une augmentation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés.</p> <p>On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec des antidépresseurs tricycliques car il peut s'ensuivre une sensibilité accrue aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires.</p>
Diurétiques	T	Grave hypotension	<p>On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec des diurétiques car il peut s'ensuivre une sensibilité accrue aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires.</p>
Antihypertenseurs	T	Grave hypotension	<p>On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec des antihypertenseurs car il peut s'ensuivre une sensibilité accrue aux effets</p>

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			hypotenseurs des dérivés nitrés. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires.
Inhibiteurs calciques	T	Hypotension grave	Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec des inhibiteurs calciques étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.
Prilocaine / lidocaïne	T	Formation de méthémoglobine (MétHb)	La prilocaine accentue la formation de méthémoglobine (MétHb) par un mécanisme impliquant la transformation de la prilocaine en o-toluidine et l'oxydation subséquente de l'hémoglobine en MétHb. Les patients traités simultanément avec de la prilocaine/lidocaïne et de la nitroglycérine peuvent présenter des signes cliniques manifestes de méthémoglobinémie. La prudence est de mise.
Agonistes α 2-adrénergiques comme la tizanidine	T	Hypotension grave	Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY en association avec des agonistes α 2-adrénergiques étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.
Stimulateurs de la guanylate cyclase	T	Hypotension grave	L'administration concomitante de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY et de stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, comme riociguat, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Dihydroergotamine	T	Effet hypertenseur	L'administration concomitante de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY et de dihydroergotamine pourrait augmenter le taux de DHE et, par conséquent, accroître son effet hypertenseur.

E = Étude de cas; EC = essai clinique, T = risque théorique

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

On a signalé une interaction avec l'alcool, soit un effet hypotenseur accru. Éviter l'emploi concomitant de nitroglycérine et d'alcool.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été établi.

Interactions médicament-style de vie

Aucune interaction avec le style de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Ne pas inhaler le produit.
- Tenir le produit éloigné des yeux.
- La préparation est conçue pour être appliquée et absorbée sur ou sous la langue.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Au début du traitement avec le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine), surtout s'il s'agit d'un changement de forme d'administration de la nitroglycérine, le médecin doit suivre de près ses patients afin de déterminer la dose efficace minimale pour chacun d'eux.

Chaque dose prémesurée contient 0,4 mg de nitroglycérine. Au début d'une crise aiguë d'angine de poitrine, on peut administrer 1 ou 2 doses prémesurées (0,4 ou 0,8 mg de nitroglycérine), comme le dicte l'expérience, sur ou sous la langue, sans inhaler. On peut répéter la dose optimale 2 fois, à des intervalles de 5 à 10 minutes. La posologie doit être adaptée au patient et soulager la crise angineuse sans entraîner d'effets indésirables.

Administration

Pendant l'administration, le patient doit être au repos, de préférence en position assise; et il faut tenir le vaporisateur à la verticale en dirigeant la valve vers le haut. On doit maintenir l'orifice du vaporisateur le plus près possible de la bouche. Le patient doit se familiariser avec la position de cet orifice, identifié par l'appuie-doigt sur le dessus de la valve, afin de faciliter l'administration pendant la nuit.

SURDOSAGE

Symptômes : Les symptômes du surdosage sont essentiellement liés à la vasodilatation, qui

pourrait entraîner une hypotension grave et une tachycardie réflexe. Ces symptômes comprennent des bouffées congestives spontanées, des céphalées, des nausées, des étourdissements et une hypotension. Lors de l'emploi de doses élevées de nitroglycérine, on a rapporté la survenue d'une méthémoglobinémie pouvant avoir une portée clinique, particulièrement chez les patients présentant un déficit en hémoglobine réductase ou une forme de méthémoglobinémie d'origine congénitale.

Traitement : Il n'y a pas d'antidote spécifique. On doit adopter un traitement symptomatique de soutien.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le principal effet du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) est celui de tous les dérivés nitrés, c'est-à-dire le relâchement des muscles lisses vasculaires. Les dérivés nitrés agissent essentiellement en réduisant la demande du myocarde en oxygène plutôt qu'en augmentant l'apport d'oxygène. On pense que cet effet est obtenu surtout par action périphérique. Bien que les effets veineux prédominent, la nitroglycérine produit une dilatation des lits artériel et veineux, proportionnelle à la dose administrée. La dilatation des vaisseaux postcapillaires, y compris les grosses veines, favorise l'accumulation du sang en périphérie et réduit le retour veineux au cœur, abaissant la pression télédiastolique du ventricule gauche (ou précharge). Le relâchement artériolaire réduit la résistance vasculaire générale et la tension artérielle (ou postcharge). La baisse de la pression et du volume télédiastoliques du ventricule gauche entraîne une réduction de la taille du ventricule et de la tension sur la paroi. Cette baisse de la tension sur la paroi ventriculaire provoque une réduction nette de la consommation d'oxygène par le myocarde et un excédent net de l'apport d'oxygène par rapport à la demande.

Pharmacodynamie

Aucune donnée n'est disponible.

Pharmacocinétique

Absorption

Dans une étude de pharmacocinétique alors qu'on a administré une dose unique de 0,8 mg de nitroglycérine par vaporisateur à 24 volontaires sains, la C_{max} et le T_{max} ont été de 1,04 ng/mL et 7,5 min respectivement. Par ailleurs, l'aire sous la courbe moyenne était de 12,8 ng.min/mL.

Distribution

La fixation aux protéines de la nitroglycérine et de ses principaux métabolites est d'environ 60 %.

Métabolisme

La nitroglycérine est rapidement métabolisée dans le foie par les enzymes hépatiques. Les 2 principaux métabolites actifs sont des produits de l'hydrolyse, 1,3- et 1,2-dinitroglycérols. Il y a également 2 métabolites mineurs et inactifs, les 1- et 2-mononitroglycérols, que l'on considère inactifs sur le plan biologique

Excrétion

La nitroglycérine est excrétée principalement par voie rénale, sous la forme de ses métabolites dinitroglycérols qui ont une demi-vie d'élimination d'environ 3 à 4 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) doit être conservé à température ambiante : 15°C à 30°C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Ne pas placer le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY dans l'eau chaude ni à proximité d'un radiateur, d'une cuisinière ou de toute autre source de chaleur. Ne pas tenter de perforer ni d'incinérer le contenant, et ne pas l'exposer à des températures supérieures à 40 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) est disponible en flacons aérosols de 200 doses prémesurées de 0,4 mg de nitroglycérine chacune.

Composition

Chaque dose prémesurée du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY contient 0,4 mg de nitroglycérine et les ingrédients non médicinaux suivants : éthanol, huile de menthe poivrée, propulseur HFA 134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

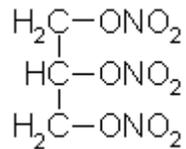
Dénomination commune : Nitroglycérine

Nom chimique : propanétriol-1,2,3, trinitrate, trinitrate du glycérol

Formule moléculaire : $C_3H_5N_3O_9$

Masse moléculaire : 227,09 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Liquide huileux incolore, inodore, légèrement volatile, avec un goût sucré et piquant. Il est soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, l'éther et l'acide acétique glacial, et très peu soluble dans le glycérol et l'huile de vaseline.

ÉTUDES CLINIQUES

Pharmacodynamique :

Une étude croisée en trois périodes, à répartition aléatoire a été menée en double insu chez 16 sujets souffrant d'angine de poitrine stable pour évaluer l'efficacité du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY 0,4 mg par dose prémesurée par rapport au produit de référence Nitrolingual® Pulvérisation (nitroglycérine) 0,4 mg par dose prémesurée et au placebo.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant :

Temps écoulé avant le début de l'angine et le temps nécessaire pour modérer l'angine pendant le test de tolérance à l'exercice après l'administration sublinguale d'une dose de 0,4 mg de nitroglycérine par vaporisateur, ou d'un placebo

Moyenne arithmétique (% CV) [méthode des moindres carrés]				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Contrôle par placebo	Intervalle de confiance de 90 % ratios des moyennes (Test / Référence)
Temps écoulé avant le début de l'angine (secondes)	264,1 (36,5 %) [261,2]	263,0 (34,9 %) [261,5]	187,8 (37,3 %) [187,1]	88,5 – 111,3 %
Temps nécessaire pour modérer l'angine (secondes)	313,4 (31,5 %) [308,4]	307,4 (29,1 %) [307,3]	224,4 (28,7 %) [225,7]	91,8 – 108,9 %

* MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY 0,4 mg par dose prémesurée

[†] Nitrolingual® Pulvérisation (nitroglycérine) 0,4 mg par dose prémesurée

Pharmacocinétique :

Dans une étude menée auprès d'hommes en bonne santé (n=13), la nitroglycérine a démontré avoir un volume apparent de distribution d'environ 250 litres. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les valeurs moyennes de concentration plasmatique maximale (C_{max}) et le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) avec des doses équivalentes (0,8 mg) de nitroglycérine administrées par vaporisateur sublingual ou en comprimés sublinguaux.

La C_{max} après 0,8 mg de nitroglycérine administré par vaporisation est atteinte dans les 5 minutes, en moyenne, et la demi-vie d'élimination plasmatique apparente était de 5 minutes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal comme chez l'homme, le principal effet pharmacologique de la nitroglycérine est le relâchement des muscles lisses. Son efficacité thérapeutique dépend de son effet sur la musculature lisse vasculaire. Son action est plus marquée 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 diminué 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 de nitroglycérine par voie intraveineuse a été de 83,5 mg/kg chez le cobaye, alors que la DL₅₀ par voie intraveineuse chez le lapin a été de 43 mg/kg. La dose létale après une administration intramusculaire chez le lapin, le cobaye, le rat et le chat a varié de 150 à 500 mg/kg. Des doses de 80 à 100 mg/kg administrées par voie orale se sont révélées létales chez le cobaye et le rat.

Les signes et 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 de l'anémie et une dégénérescence graisseuse du foie. Des doses quotidiennes de l'ordre de 7,5 ou 15 mg/kg ont été administrées à des chats par voie sous-cutanée pendant une période de 50 jours. Deux sont morts après 10 à 20 doses respectivement. Les chats survivants ont présenté une jaunisse 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. Chevigne M, Renier J, Rigo P, Demoulin JC, Collignon P, Kulbertus HE. Efficacite de la nitroglycérine en nébuliseur. [French] Effectiveness of nitroglycerin spray. Ref Med Intern 1980;1(2):265-72.
2. Chevigne M, Collignon P, Kulbertus HE. Hemodynamic response to glyceryl trinitrate in a spray at rest and during exercise in a sitting position. Cardiology 1982;69(2):84-90.
3. Lee G, Low R, Price J, Nguyen T, Mason DT. Efficacy of nitroglycerin oral spray - hemodynamic comparison with sublingual nitroglycerin showing more rapid and sustained benefit with less hypotensive response in coronary patients. Clin Res 1980;28(2):A191.
4. Kimchi A, Lee G, Kozina JA, Amsterdam EA, Joye JA, Mason DT. Antianginal efficacy of nitroglycerin oral spray: new and rapid therapeutic mode demonstrated by exercise treadmill testing in coronary-disease patients. Circulation 1980;62(4):126.
5. Lee G, Kimchi A, Hedden L, Joye JA, Low RI, Mason DT. Rapid improvements in abnormal ischemic-induced contractility, compliance and pump function provided by nitroglycerin oral spray in coronary-disease with angina. Clin Res 1981;29(2) : A217.
6. Kimchi A, Lee G, Amsterdam E, Fujii K, Krieg P, Mason DT. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and effective therapeutic modality in angina pectoris. Circulation Vol 67, 124-127.
7. Kimchi A, Lee G, Amsterdam EA, Fujii K, Krieg P, Mason DT. Prophylactic use of nitroglycerin oral spray - new and rapid therapeutic mode demonstrated in patients with stable myocardial ischemic pain. Clin Res 1982;30(1):A83.
8. de Mey C, Erb K, Zimmermann T, Mutschler H, Blume H, Belz GG. Clinical pharmacological equivalence of a novel FCH-free GTN spray with low ethanol content vs a FCH-containing GTN spray. Eur J Clin Pharmacol 1994;47(5): 437-443.
9. Parker JO, Farrell B, Vankoughnett KA. Nitroglycerin lingual spray in angina. Circulation 1985;72(4):430.
10. Pr[®]NITROLINGUAL[®] PUMPSPRAY, Sanofi-Aventis Canada Inc., Monographie de produit datée du : 15 juin 2017, N^o de contrôle : 203587.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY

Vaporisateur sublingual de nitroglycérine

0,4 mg par dose prémesurée

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée pour le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY. Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY est utilisé chez les adultes pour le traitement des crises aiguës d'angine de poitrine – une douleur à la poitrine survenant lorsque le cœur ne reçoit plus la quantité de sang (et par conséquent, d'oxygène) dont il a besoin.

Effets de ce médicament :

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY appartient à une classe de médicaments qui réduisent la demande en oxygène du cœur.

Quand ne pas utiliser ce médicament :

N'utilisez pas le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY si vous :

- Êtes allergique à la nitroglycérine ou à tout ingrédient non médicinal entrant dans sa composition ou à tout autre médicament de la même classe de médicaments appelés dérivés nitrés.
- Vous souffrez d'une maladie des yeux appelée glaucome à angle fermé
- Vous subissez un infarctus du myocarde (une crise cardiaque)
- Vous avez un faible taux de fer ou de globules rouges dans le sang (anémie grave)
- Vous faites de la basse pression (hypotension) ou avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque
- Vous présentez un trouble causé par une augmentation anormale de la pression sanguine dans le cerveau (pression intracrânienne élevée)
- Vous prenez du tadalafil, du vardénafil, du citrate de sildénafil ou tout autre médicament semblable pour le traitement de l'impuissance (dysfonction érectile).
- Vous prenez du riociguat pour traiter l'hypertension artérielle dans vos poumons [hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC) ou hypertension artérielle pulmonaire (HAP)].

L'ingrédient médicinal est :

Nitroglycérine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Éthanol, huile de menthe poivrée, propulseur HFA 134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane).

Les formes posologiques sont :

Le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (nitroglycérine) est présenté en flacons aérosols libérant 200 doses prémesurées de 0,4 mg de nitroglycérine chacune.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des maux de tête ou des symptômes d'hypotension, tels que la faiblesse ou les étourdissements, surtout quand vous vous levez après avoir été couché ou assis, peuvent être causés par une utilisation excessive de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY. Vous pourriez également remarquer une décoloration bleutée de la peau, en particulier autour des lèvres et de la bouche. Si ces symptômes se produisent, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien, car il pourrait être nécessaire de réduire votre dose de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY.

AVANT d'utiliser le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous :

- prenez actuellement d'autres médicaments, avec ou sans ordonnance (voir la section « Interactions avec ce médicament » ci-dessous)
- souffrez de maux de tête, de faiblesse ou d'étourdissements, surtout lorsque vous vous levez soudainement à partir d'une position allongée ou assise, ou si vous éprouvez des symptômes de basse pression (hypotension)
- allaitez, vous êtes enceinte ou vous pensez que vous pourriez être enceinte
- avez eu un infarctus du myocarde.
- êtes âgé de moins de 18 ans.

On peut développer une tolérance au MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY et aux médicaments semblables après de longues périodes d'utilisation. L'utilisation chronique peut faciliter la survenue de crises d'angine. N'arrêtez pas soudainement d'utiliser le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY. Parlez à votre médecin si vous voulez cesser d'utiliser le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY.

Conduire et opérer des machines : Des étourdissements passagers peuvent être associés à l'utilisation du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY. Assurez-vous de bien connaître vos réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines ou d'exercer toute activité qui exige de la vigilance.

Évitez de consommer des boissons alcoolisées tant que vous n'en aurez pas discuté avec votre médecin.

Le vaporisateur ne doit pas être dirigé vers les yeux et le produit ne doit pas être inhalé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

À l’instar de la plupart des médicaments, des interactions avec d’autres médicaments est une possibilité. Avisez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d’autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les traitements de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

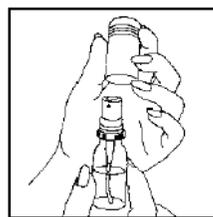
Si vous utilisez des médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile (impuissance), tels que tadalafil, vardénafil, citrate de sildénafil ou tout autre médicament semblable (inhibiteurs de la PDE5), l’emploi de MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY est susceptible de causer une chute importante de votre tension artérielle et d’entraîner une perte de conscience, un infarctus du myocarde ou la mort.

Si vous prenez l’un de ces médicaments et que vous avez besoin d’utiliser MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (p. ex., en cas d’une douleur thoracique causée par une crise aiguë d’angine de poitrine), obtenez de l’aide médicale sans délai.

Ce qui suit peut interagir avec MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY :

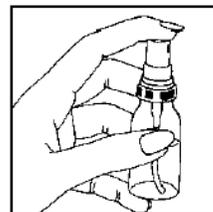
- Les médicaments utilisés pour traiter l’hypertension (pression artérielle élevée), tels que :
 - Les diurétiques (médicaments favorisant l’élimination d’urine)
 - Les inhibiteurs calciques (médicaments utilisés pour traiter des affections telles que l’hypertension artérielle, l’angine [douleur thoracique] et d’autres troubles cardiaques [par exemple, diltiazem, nifédipine, vérapamil])
- Les antidépresseurs tricycliques (par exemple, l’imipramine, l’amitriptyline, la désipramine et la nortriptyline)
- Les antipsychotiques (médicaments pour traiter la schizophrénie ou la dépression bipolaire)
- Les médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tizanidine
- Les boissons alcoolisées (prises en même temps que MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, elles peuvent causer une chute trop prononcée de votre tension artérielle)
- Les anesthésiques topiques prilocaïne/lidocaïne
- Les médicaments utilisés pour le traitement de l’hypertension pulmonaire, comme le riociguat
- La saproptérine (un médicament utilisé pour traiter une maladie appelée hyperphénylalaninémie)
- La dihydroergotamine (un médicament utilisé pour traiter la migraine)

Idéalement, vous devriez vous asseoir et vous reposer lorsque vous prenez ce médicament.



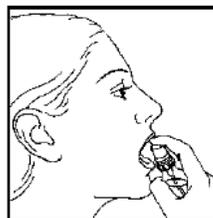
1. En tenant le flacon à la verticale, retirez le couvercle de plastique.

N’AGITEZ PAS LE CONTENANT.



2. Le contenant doit être amorcé avant d’être utilisé pour la première fois. Pour ce faire, dirigez-le loin de votre visage, appuyez fermement sur l’appuie-doigt avec l’index pour libérer une pulvérisation. Répétez 3 fois. Le flacon est maintenant amorcé et prêt à utiliser.

Le réamorçage n’est nécessaire que si le flacon n’a pas servi pendant plus de 14 jours. Pour réamorcer, libérer une pulvérisation, tel que précédemment indiqué. Il n’y a aucun besoin de réamorcer le flacon entre les utilisations plus fréquentes.



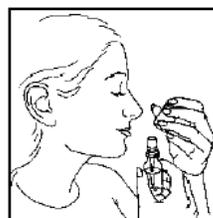
3. Tenez le flacon à la verticale, avec l’index sur l’appuie-doigt nervuré. Il n’est pas nécessaire d’agiter le contenant.

4. Ouvrez la bouche et approchez le flacon le plus près possible.

5. Appuyez fermement sur l’appuie-doigt avec l’index pour libérer la pulvérisation dans la bouche, sur ou sous la langue.

ÉVITEZ D’INHALER LE PRODUIT.

ÉVITEZ DE VAPORISER DANS LES YEUX.



6. Relâcher la valve et fermez la bouche.

7. Si une deuxième dose est requise, répétez les étapes 4, 5 et 6.

8. Remettez le capuchon en plastique.

Avant d’utiliser ce produit pour la première fois, familiarisez-vous avec la façon de vous en servir en pulvérisant le produit dans l’air (loin de vous et des autres). Apprenez à bien ressentir la nervure de l’appuie-doigt sous votre index pour pouvoir utiliser le vaporisateur pendant la nuit.

Posologie habituelle pour adultes :

Vous devez utiliser le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY tel que prescrit par votre médecin.

Pendant une crise d’angine, une ou deux doses devraient être vaporisées sur ou sous la langue, **sans inhaler**. Votre médecin peut vous aider à déterminer la dose exacte qui vous convient le mieux. Administrer au repos, idéalement en position assise. Une dose peut être répétée deux fois à intervalles de 5-10 minutes. Si la douleur persiste, obtenez de l’aide médicale

sans tarder.

ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY (POUR ÉVITER D'EN MANQUER EN CAS DE BESOIN).

Surdosage :

Les symptômes du surdosage peuvent inclure : bouffées vasomotrices, maux de tête, nausées, étourdissements et hypotension.

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de leurs effets bénéfiques, tous les médicaments, y compris le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, peuvent causer des effets secondaires. Une fois que vous aurez amorcé votre traitement avec le MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, il est très important que vous avisiez votre médecin sans tarder de tout symptôme inexplicé qui pourrait se manifester.

Les effets secondaires pourraient comprendre :

- Maux de tête
- Mal de gorge et/ou bouche sensible, écoulement nasal
- Agitation

Si l'un ou l'autre de ces effets vous affecte gravement, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et présentez-vous immédiatement aux urgences
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique impliquant enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue accompagnée de difficulté à respirer				✓
Fréquent	Maux de tête graves et persistants		✓	
	Étourdissements		✓	
	Faiblesse		✓	
	Douleurs abdominales		✓	
	Enflure des		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et présentez-vous immédiatement aux urgences
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
	chevilles			
	Engourdissement ou picotements dans un membre		✓	
	Essoufflement		✓	
Peu fréquent	Nausées		✓	
	Transpiration	✓		
	Éruption cutanée	✓		
	Bouffées vasomotrices		✓	
	Douleur thoracique		✓	
	Accélération du rythme cardiaque et/ou palpitations (rythme cardiaque irrégulier)			✓
	Pâleur		✓	
	Vomissements			✓
	Basse pression (hypotension) Cela peut être sévère, avec des symptômes tels que des battements cardiaque plus lent ou plus rapide, évanouissement ou vertige quand vous passez d'une position couché ou assise à la position debout.			✓
		Évanouissement		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du MYLAN-NITRO SUBLINGUAL SPRAY, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Contient de l'alcool. Ne tentez pas de perforer le contenant ni de l'incinérer, même une fois vide. Ne vaporisez pas le produit en direction des flammes. Ne placer pas le MYLAN-NITRO

SUBLINGUAL SPRAY dans l'eau chaude ou à proximité d'un radiateur, d'un four ou de toute autre source de chaleur. N'exposez pas à des températures supérieures à 40°C. Conservez à température ambiante (15°C à 30°C).

Conservez dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : 08 septembre 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca