

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PR PRO-ISMN-60

5-mononitrate d'isosorbide en comprimés à libération prolongée

Norme Maison

60 mg

Antiangineux

**PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9**

**DATE DE RÉVISION:
1 février 2018**

Numéro de contrôle: 212980

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PRPRO-ISMN-60

5-mononitrate d'isosorbide en comprimés à libération prolongée
Norme Maison
60 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Comme c'est le cas pour les autres nitrates organiques, le principal effet pharmacologique du 5-mononitrate d'isosorbide, principal dérivé actif du dinitrate d'isosorbide (DNIS), est le relâchement du muscle lisse vasculaire et la dilatation consécutive des artères et, surtout, des veines périphériques. La dilatation des veines favorise l'accumulation de sang en périphérie et réduit le retour veineux au cœur, ce qui réduit la pression télédiastolique ventriculaire gauche et la pression capillaire pulmonaire (précharge). La dilatation des artéioles abaisse la résistance vasculaire systémique, la tension artérielle systolique et la tension artérielle moyenne (postcharge). Il se produit également une dilatation des artères coronaires. La réponse hémodynamique au 5-mononitrate d'isosorbide est semblable à celle obtenue avec les autres nitrates.

Pharmacodynamie

Le schéma posologique de la plupart des médicaments utilisés au long cours vise à obtenir un taux plasmatique systématiquement plus élevé que la concentration minimale efficace. Cette stratégie ne convient pas aux nitrates organiques. Il est démontré que l'administration prolongée de nitrates sous schéma posologique classique produit une tolérance médicamenteuse, laquelle se traduit par une perte d'efficacité. Plusieurs études cliniques bien contrôlées ont évalué l'efficacité antiangineuse des nitrates à libération continue au moyen de l'épreuve d'effort. Dans la plupart des cas, l'efficacité des nitrates ne pouvait être distinguée de celle du placebo après ≤ 24 heures de traitement continu. Les tentatives de surmonter la tolérance en augmentant la posologie, même en dépassant nettement les doses utilisées dans le traitement à court terme, ont toutes échoué. L'efficacité antiangineuse des nitrates ne se rétablit que plusieurs heures après l'élimination de ces médicaments de l'organisme. On sait qu'un intervalle sans médicament de 10 à 12 heures suffit à rétablir la réponse thérapeutique. La durée minimale sans médicament nécessaire pour éviter une tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide demeure inconnue. L'administration prolongée durant 42 jours de doses quotidiennes de 120 mg de 5-mononitrate d'isosorbide en comprimés continuait d'améliorer la performance à l'effort 4 heures et 12 heures après la dose. Toutefois,

même si les effets étaient supérieurs à ceux du placebo, ils étaient \leq aux effets de la première dose de 60 mg. Compte tenu du profil pharmacocinétique du 5-mononitrate d'isosorbide et de sa longue demi-vie (voir Pharmacocinétique), l'efficacité clinique est conforme à celle observée avec d'autres nitrates organiques.

Pharmacocinétique

Après administration orale de 5-mononitrate d'isosorbide en solution ou en comprimés à libération immédiate, le pic plasmatique du 5-mononitrate d'isosorbide est atteint après 30 à 60 minutes, et la biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Environ 9 minutes après administration intraveineuse, le 5-mononitrate d'isosorbide est distribué dans l'eau corporelle totale; le volume de distribution avoisine 0,6 à 0,7 l/kg. Environ 5 % du 5-mononitrate d'isosorbide est aux protéines plasmatiques humaines et la molécule est distribuée dans les globules sanguins et la salive. La biotransformation du 5-mononitrate d'isosorbide s'effectue principalement dans le foie, mais contrairement au dinitrate d'isosorbide administré par voie orale, il ne subit pas d'effet de premier passage. La biotransformation du 5-mononitrate d'isosorbide s'effectue par dénitrification en isosorbide et par glucuronidation en mononitrate; 96 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en moins de 5 jours, et seulement environ 1 % de la dose est éliminée dans les fèces. Six composés différents au moins ont été retrouvés dans l'urine, dont environ 2 % de la dose excrétée sous forme de molécule mère et au moins cinq dérivés. Les dérivés n'exercent pas d'action pharmacologique. La clairance rénale est responsable d'environ 4 % seulement de la clairance corporelle totale. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique du 5-mononitrate d'isosorbide est d'environ 5 heures.

L'élimination du 5-mononitrate d'isosorbide a été évaluée chez des patients atteints, à divers degrés, d'insuffisance rénale, de cirrhose ou de dysfonction cardiaque. On a constaté qu'elle était semblable à celle observée chez les sujets sains.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, après de multiples doses par voie orale, la demi-vie d'élimination du 5-mononitrate d'isosorbide ne s'allonge pas et on ne remarquait aucune accumulation du médicament.

L'insuffisance rénale ou hépatique n'a aucun effet majeur sur les propriétés pharmacocinétiques de PRO-ISMN.

La prise d'aliments peut ralentir l'absorption du 5-mononitrate d'isosorbide (augmentation du T_{max}), mais non son importance (surface sous la courbe).

La préparation à libération prolongée de 5-mononitrate d'isosorbide permet une libération graduelle du 5-mononitrate d'isosorbide, indépendante du pH, pendant 10 heures, selon un processus de premier ordre.

La prolongation de la phase d'absorption retarde et abaisse le pic plasmatique, par rapport aux comprimés classiques de 5-mononitrate d'isosorbide. Après administration de

comprimés à libération prolongée de 60 mg de 5-mononitrate d'isosorbide, le pic plasmatique de l'ordre de 3000 nmol/l est atteint en 4 heures environ. La concentration plasmatique chute ensuite vers 500 nmol/l à la fin de l'intervalle posologique (24 heures après la dose).

Biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains à jeun. La rapidité et l'importance de l'absorption du 5-mononitrate d'isosorbide ont été mesurées et comparées après une dose orale unique de PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) ou d'IMDUR® (5-mononitrate d'isosorbide). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparée 5-mononitrate d'isosorbide (dose : 1x 60 mg) Données d'observation à jeun Données basées sur le 5-mononitrate d'isosorbide.				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % *
	PRO-ISMN	Imdur®		
SSC _T (ng.h/ml)	6411 6586 (24)	7088 7200 (18)	90,4	85,1-96,1
SSC ₁ (ng.h/ml)	6631 6793 (23)	7250 7364 (18)	91,5	86,2-97,1
C _{MAX} (ng/ml)	449 458 (20)	505 511 (16)	88,9	82,9-95,3
T _{MAX} (h)*	5,09 (35)	4,39 (27)	-	-
T _{1/2} (h)*	5,85 (15)	5,79 (13)	-	-

*Moyenne arithmétique (CV %) seulement.
Imdur®, fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., a été acheté au Canada.
**Basé sur la moyenne des moindres carrés.

Résumé des données de biodisponibilité comparée 5-mononitrate d'isosorbide (dose : 1x 60 mg) Données d'observation à jeun Données basées sur le 5-mononitrate d'isosorbide.				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % *
	PRO-ISMN	Imdur®		
SSC _T (ng.h/ml)	7422 7550 (19)	7348 7484 (20)	100,9	93,9-108,5
SSC _I (ng.h/ml)	7667 7781 (17)	7583 7715 (19)	101,2	95,0-107,7
C _{MAX} (ng/ml)	557 564 (18)	530 538 (20)	104,0	97,1-111,4
T _{MAX} (h)*	5,64 (23)	5,86 (25)		-
T _½ (h)*	5,56 (14)	5,46 (9)		-
*Moyenne arithmétique (CV %) seulement. Imdur®, fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., a été acheté au Canada. **Basé sur la moyenne des moindres carrés.				

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) est indiqué pour prévenir les crises d'angine dans les cas d'angine chronique stable associée à une coronaropathie.

PRO-ISMN n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au 5-mononitrate d'isosorbide ou à d'autres nitrates ou nitrites.
- Collapsus cardiovasculaire aigu associé à une hypotension marquée (état de choc et collapsus circulatoire).
- Hypotension orthostatique.
- Insuffisance myocardique par obstruction (p. ex. : sténose aortique ou mitrale, péricardite constrictive).
- Pression intracrânienne élevée.
- Anémie grave.
- L'administration concomitante régulière ou intermittente de nitrates avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil) est formellement contre-indiquée

MISES EN GARDE

Les avantages et l'innocuité de PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) dans l'angine, après un infarctus aigu du myocarde ou en présence d'insuffisance cardiaque congestive ne sont pas établis. Puisqu'il est difficile de bloquer rapidement les effets du 5-mononitrate d'isosorbide, le médicament n'est pas recommandé en pareil contexte.

L'arrêt brutal du traitement peut parfois aggraver les symptômes angineux. Pour éviter un sevrage possible, il faut réduire progressivement la dose de PRO-ISMN et non cesser brusquement le traitement.

On doit user de prudence dans les cas graves d'artériosclérose cérébrale ou d'hypotension.

PRÉCAUTIONS

Céphalées ou symptômes d'hypotension grave (faiblesse ou étourdissements) peuvent survenir, surtout au passage rapide de la position couchée à la position debout.

La prudence est de mise avec les nitrates en présence d'hypotension ou de facteurs de risque d'hypotension. Il faut donc employer PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) avec prudence devant un risque de déplétion volumique (prise de diurétiques, ou tension systolique basse, p. ex. < 90 mm Hg). L'hypotension provoquée par les nitrates peut produire une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine.

Les nitrates peuvent aggraver l'angine secondaire à la cardiopathie obstructive.

Les ouvriers industriels soumis à une exposition prolongée aux nitrates organiques à dose inconnue (présumée élevée) présentent clairement une tolérance. De plus, on a observé une dépendance physique à ces nitrates chez ces travailleurs, des cas de douleurs thoraciques, d'infarctus aigu du myocarde et même de mort subite étant survenus après interruption temporaire de l'exposition aux nitrates. Lors d'études cliniques chez des angineux, peu après arrêt des nitrates, on a rapporté des cas de facilitation des crises d'angine et d'effets dynamiques de rebond. La pertinence de ces observations dans l'utilisation clinique normale du 5-mononitrate d'isosorbide par voie orale n'est pas entièrement élucidée.

La prudence est de mise en présence d'hypoxémie artérielle par anémie (voir CONTRE-INDICATIONS) et en présence d'hypoxie et de trouble ventilation/perfusion secondaires à une maladie pulmonaire ou à une cardiopathie ischémique. Bien souvent, l'angine, l'infarctus du myocarde ou l'ischémie cérébrale sont accompagnés d'anomalies des voies respiratoires inférieures (hypoxie alvéolaire surtout). En pareil contexte, il se produit une vasoconstriction pulmonaire qui fait dévier la perfusion des zones d'hypoxie alvéolaire vers les régions pulmonaires mieux ventilées. Le 5-mononitrate d'isosorbide, puissant vasodilatateur, pourrait renverser cette vasoconstriction protectrice, entraînant une

perfusion accrue des zones mal ventilées, une aggravation des troubles ventilation/perfusion et une diminution accrue de la pression artérielle partielle d'oxygène.

Une tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide, ainsi qu'une tolérance croisée à d'autres nitrates ou nitrites, peut apparaître (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Plus la tolérance au 5-mononitrate d'isosorbide s'installe, plus l'effet de la nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'effort diminue, bien qu'elle demeure présente.

Les patients peuvent présenter lipothymie et/ou étourdissements, la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être affectée, surtout au début du traitement.

Grossesse

Effets tératogènes : On a administré, lors d'études conçues pour détecter les effets du médicament sur le développement embryonnaire et fœtal, des doses de 5-mononitrate d'isosorbide ≤ 240 ou 248 mg/kg/jour à des rates et à des lapines gravides; ces doses étaient sans effet. On n'a rapporté aucun effet indésirable sur la reproduction ou sur le développement fœtal. Les doses administrées aux animaux, en fonction du poids corporel, représentent environ 100 fois la dose maximale recommandée chez l'humain; en fonction de la surface corporelle, la dose pour le rat est d'environ 17 fois la dose chez l'humain et celle du lapin environ 38 fois celle de l'humain. Aucune étude n'a été effectuée chez la femme enceinte. Sachant que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, le 5-mononitrate d'isosorbide ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Effets non tératogènes : L'administration orale à des rates gravides de doses de 750 mg (mais non de 300 mg) de 5-mononitrate d'isosorbide/ kg/jour à des rates gravides vers la fin de la gestation et durant l'allaitement. Cette dose (environ 312 fois la dose humaine en fonction du poids corporel, et 54 fois la dose humaine en fonction de la surface corporelle) a été associée à un ralentissement du gain de poids maternel et de l'activité motrice ainsi qu'à des signes de troubles de l'allaitement.

Allaitement

On ignore si le 5-mononitrate d'isosorbide est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, on doit user de prudence lorsque le 5-mononitrate d'isosorbide est administré durant l'allaitement.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du 5-mononitrate d'isosorbide chez l'enfant ne sont pas établies. Le médicament n'est donc pas recommandé dans ce contexte.

Interactions médicamenteuses

Le traitement concomitant avec les médicaments suivants peut amplifier l'effet hypotenseur de PRO-ISMN : autres vasodilatateurs, bloqueurs calciques, IECA, bêtabloquants, diurétiques, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques et tranquillisants majeurs.

Des cas d'hypotension orthostatique marquée ont été rapportés lors d'association entre bloqueurs calciques et nitrates organiques. Il pourrait falloir ajuster les doses de l'une de ces deux classes de médicaments.

L'emploi concomitant de PRO-ISMN et des inhibiteurs de la PDE5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil) peut amplifier l'effet hypotenseur de PRO-ISMN, entraînant le risque d'une hypotension très grave pouvant déclencher syncope, infarctus du myocarde ou même la mort. Il ne faut donc pas administrer d'inhibiteur de la PDE5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil) aux patients sous PRO-ISMN.

L'alcool peut accroître la sensibilité à l'effet hypotenseur des nitrates.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors de 17 essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, 861 patients ont reçu une dose unique de 30 à 240 mg de 5-mononitrate d'isosorbide seul ou en association avec des bêtabloquants. Des manifestations indésirables ont été signalées chez 71 % des patients. Les réactions indésirables ont motivé l'arrêt du traitement chez 8 % des patients, généralement à cause de céphalées, mais également à cause de : étourdissements, infarctus du myocarde, nausées et vertige. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, étourdissements, fatigue, nausées et bouffées vasomotrices.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées par > 1 à 3 % des patients : infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, tachycardie, angine, somnolence, toux, paresthésie, vertige, douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, extrasystoles, palpitations, aggravation d'angine, insomnie, dyspnée, infection respiratoire, augmentation de la transpiration, angiospasme, vision anormale, dorsalgie, douleurs musculosquelettiques, dyspepsie, douleur thoracique, rhinite, constipation.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées chez ≤1 % des patients :

Appareil cardiovasculaire : bloc de branche, insuffisance cardiaque, collapsus cardiovasculaire, hypotension, hypertension, syncope, arythmie, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, fibrillation auriculaire, souffle cardiaque, bruits cardiaques anormaux, onde Q pathologique, variations de l'onde T, ECG anormal.

Peau : éruption, prurit, eczéma, acné, éruption érythémateuse, éruption psoriasiforme, texture anormale des cheveux, troubles cutanés.

Appareil digestif : ulcère duodéal, éructation, ulcère gastrique hémorragique, gastrite, hémorroïdes, occlusion intestinale, méléna, sécheresse de la bouche, troubles du pharynx, troubles dentaires, vomissements, selles trop liquides, glossite.

Appareil génito-urinaire : vaginite atrophique, troubles de la prostate, calculs rénaux, diverticules vésicaux, infection des voies urinaires, polyurie.

Divers : réaction allergique, asthénie, mastodynie chez la femme, œdème, sensation de chaleur, fièvre, symptômes grippaux, malaise, frissons intenses, otalgie, douleurs biliaires, cholécystite, hépatomégalie, diabète sucré, goutte, perte de poids, gain pondéral, œdème périphérique, acouphène, épistaxis, purpura, infection, infection bactérienne, troubles vasculaires cérébraux, claudication intermittente, ulcère de jambe, ischémie périphérique, varice, amaurose fugitive, conjonctivite, diplopie, photophobie, candidose, nodules cutanés, perforation de la membrane du tympan, allergie, douleur.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrite, arthropathie, arthrose, épaule bloquée, faiblesse musculaire, myalgie, myosite, torticolis, troubles des tendons.

Système nerveux : hypoesthésie, migraine, névrite, tremblements, agitation, amnésie, altération de la concentration, dépression, baisse de la libido, nervosité, rêves morbides, confusion, anxiété, parésie, ptose, impuissance.

Appareil respiratoire : bronchite, bronchospasme, pharyngite, pneumonie, râles, troubles respiratoires, infiltration pulmonaire, augmentation des expectorations, sinusite, congestion nasale.

Épreuves de laboratoire : albuminurie, hématurie, augmentation de la GGT, augmentation de la SGOT, augmentation de la SGPT, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypokaliémie, augmentation de l'azote non protéique, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, leucocytose, glycosurie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

Effets hémodynamiques

Les symptômes associés à la surdose de PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide) sont habituellement causés par : vasodilatation, accumulation locale de sang dans les veines, baisse du débit cardiaque et hypotension. Ces changements hémodynamiques peuvent produire un ensemble de manifestations diverses, dont : augmentation de la pression intracrânienne, accompagnée de céphalées pulsatiles persistantes, de confusion et/ou de fièvre modérée; vertige; palpitations; troubles de la vue; nausées et vomissements (pouvant être accompagnés de colique et même de diarrhée sanglante); syncope (surtout en position debout); manque d'air et dyspnée suivis, plus tard, de diminution de l'effort ventilatoire, diaphorèse (la peau étant soit rouge, soit froide et moite); bloc cardiaque et bradycardie; paralysie, coma, convulsions et mort.

Il n'existe aucun antagoniste spécifique des effets vasodilatateurs du 5-mononitrate d'isosorbide et aucun traitement de la surdose de ce produit n'a fait l'objet d'une étude contrôlée. Sachant que l'hypotension associée à la surdose de 5-mononitrate d'isosorbide est causée par une dilatation veineuse et une hypovolémie artérielle, il serait prudent de viser à augmenter le volume central de liquide. L'élévation passive des jambes du patient peut suffire, mais une perfusion intraveineuse de sérum physiologique ou d'une solution similaire pourrait également s'avérer nécessaire.

En présence de maladie rénale ou d'insuffisance cardiaque, il peut être dangereux d'augmenter le volume circulant. Le traitement d'une surdose de 5-mononitrate d'isosorbide en pareil contexte peut être délicat et difficile; il faudra peut-être utiliser un monitoring effractif.

L'adrénaline (ou autre vasoconstricteur) ne renverse pas l'hypotension grave due à la surdose; elle est donc contre-indiquée en pareil contexte.

Le 5-mononitrate d'isosorbide ne peut être épuré par dialyse.

Méthémoglobinémie

Des cas de méthémoglobinémie ayant été rapportés avec plusieurs nitrates organiques, le même problème pourrait survenir sous 5-mononitrate d'isosorbide. Les ions nitrate, libérés durant la biotransformation du 5-mononitrate d'isosorbide, peuvent oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine. En l'absence d'activité de la réductase du cytochrome b₅, il faudrait administrer environ 2 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide avant d'observer une méthémoglobinémie cliniquement significative ($\geq 10\%$). En présence de réductase normale, il faudrait administrer des doses encore plus élevées du médicament avant d'observer une méthémoglobine cliniquement significative.

La plupart des laboratoires cliniques peuvent mesurer la concentration de méthémoglobine. Il faut envisager ce diagnostic en présence de signes d'oxygénation insuffisante malgré un débit cardiaque normal et une pression partielle en oxygène (pO₂) adéquate. Dans la méthémoglobinémie, classiquement, le sang est brun chocolat, et ne change pas de couleur après exposition à l'air. En cas de méthémoglobinémie, il pourrait falloir administrer par voie intraveineuse de 1 à 2 mg/kg de bleu de méthylène.

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.
--

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PRO-ISMN (5-mononitrate d'isosorbide), administré une fois par jour, est efficace jusqu'à 12 heures durant. La préparation est conçue pour empêcher ou réduire le risque de tolérance.

La posologie de départ recommandée de PRO-ISMN, chez les patients actifs durant la journée, est de 60 mg (1 comprimé) une fois par jour le matin, au lever. La posologie peut

être augmentée à 120 mg (2 comprimés) une fois par jour. Il est rarement nécessaire d'administrer 240 mg. On peut diminuer le risque de céphalées en commençant le traitement avec 30 mg (un demi-comprimé) durant 2-4 jours, et en augmentant la posologie par la suite.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en gériatrie, ou dans l'insuffisance rénale ou hépatique.

Le comprimé peut être avalé entier ou divisé en deux.

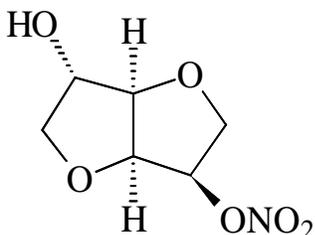
Il ne faut ni croquer ni écraser les comprimés; il faut les prendre avec un demi-verre d'eau. On peut retrouver, dans les selles, ce qui paraît être des comprimés entiers; il s'agit en réalité de la matrice des comprimés, qui demeure intacte après libération du médicament.

REMARQUE : PRO-ISMN n'est pas indiqué pour le soulagement des crises d'angine aiguës. En pareil contexte, il faut utiliser de la nitroglycérine par voie buccale ou sublinguale.

INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

Produit actif :

Dénomination internationale	isosorbide-5-mononitrate
Nom chimique	D-glucitol,1,4:3,6-dianhydro-, 5-nitrate
Structure moléculaire	



Formule moléculaire	$C_6H_9NO_6$
Poids moléculaire	191,14
Description :	Poudre cristalline, ou cristaux en forme d'aiguilles, de blanc à blanc jaunâtre. Très soluble dans l'eau, l'éthanol (99,5 %) et le dichlorométhane. Rotation optique spécifique $[\alpha]_{D20}$: environ $+144^\circ$ (solution aqueuse à 0,5 %). Point de fusion : environ $90^\circ C$.
Composition :	En plus de l'ingrédient médicamenteux 5-mononitrate d'isosorbide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthylcellulose, acide stéarique, silice colloïdale et oxyde de fer jaune.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et $30^\circ C$.

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES

Comprimé de PRO-ISMN 60 mg

Comprimé jaune, ovale, biconvexe, gravé « ISO » sur rainure européenne « 60 » d'un côté et uni de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés.

INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE SUR PRO-ISMN

Veillez lire cette notice attentivement. Elle a été préparée par le fabricant de PRO-ISMN afin de vous aider à profiter au maximum des avantages de ce médicament. Elle contient des renseignements généraux sur PRO-ISMN, qui s'ajoutent aux conseils plus spécifiques du médecin ou du pharmacien.

La notice ne remplace pas les conseils du médecin ou du pharmacien. Selon votre état de santé, ils peuvent vous avoir donné des instructions supplémentaires. Assurez-vous de bien suivre leurs recommandations. De plus, si vous avez des questions après avoir lu la notice, consultez votre médecin ou votre pharmacien. **Ne cessez pas, de vous-même, de prendre PRO-ISMN.**

QU'EST-CE QUE PRO-ISMN?

PRO-ISMN est le nom commercial d'un médicament à libération prolongée, le 5-mononitrate d'isosorbide, libéré graduellement dans l'organisme durant 10 heures. PRO-ISMN appartient à une famille de médicaments appelés nitrates, qui agissent en dilatant les vaisseaux sanguins.

PRO-ISMN est prescrit pour prévenir la douleur intense et la sensation de pression autour du cœur (angine récidivante). PRO-ISMN ne doit pas être pris pour soulager immédiatement une douleur thoracique aiguë (angine aiguë).

INFORMEZ VOTRE MÉDECIN

Assurez-vous d'aviser votre médecin de :

- tout problème de santé présent ou passé;
- toute prise de médicament (notamment les produits contre l'hypertension et les médicaments en vente libre);
- grossesse actuelle ou désirée, allaitement;
- mauvaise réaction ou allergie aux nitrates ou à tout autre médicament contre les problèmes cardiaques;
- allergies à des produits non médicamenteux (aliments, agents de conservation, colorants) pouvant être contenus dans PRO-ISMN (voir Ingrédients de PRO-ISMN).

INGRÉDIENTS DE PRO-ISMN

La plupart des médicaments contiennent des substances (en plus de leur ingrédient actif) permettant de présenter le médicament sous une forme facile à utiliser. Voici la liste des ingrédients de PRO-ISMN, destinée aux personnes allergiques à certaines substances. Consultez votre médecin si vous croyez être allergique à l'une de ces substances.

L'ingrédient actif de PRO-ISMN est le 5-mononitrate d'isosorbide. Les ingrédients non médicinaux sont : silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, acide stéarique, oxyde de fer jaune.

MODE D'EMPLOI

Prenez PRO-ISMN exactement comme le médecin vous l'a indiqué. En général, il faut prendre un comprimé le matin. Si votre médecin vous a avisé de prendre deux comprimés par jour, prenez les deux comprimés le matin. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le mode d'emploi.

Avalez les comprimés PRO-ISMN entiers avec un demi-verre d'eau ou de tout autre liquide (p. ex. : jus de fruits, lait). **Il ne faut ni croquer ni écraser les comprimés.**

Si nécessaire, divisez les comprimés en deux le long de la rainure.

Ne prenez pas de doses supplémentaires de PRO-ISMN, à moins que votre médecin ne vous le dise. Augmenter la posologie peut accroître le risque d'effet indésirable.

DOSE MANQUÉE

Il est important de prendre PRO-ISMN à peu près à la même heure chaque jour.

Si vous oubliez une dose et vous en apercevez moins de 6 heures après, prenez cette dose le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Toutefois, si vous réalisez votre oubli plus de 6 heures après, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez l'heure prévue pour la prochaine dose de PRO-ISMN.

Ne doublez pas la dose de PRO-ISMN pour compenser une dose oubliée. Si vous vous demandez quoi faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES DE PRO-ISMN

PRO-ISMN, comme tout médicament, peut causer des effets secondaires.

L'effet secondaire le plus répandu est le mal de tête, qui survient souvent au début du traitement, mais disparaît généralement après quelques jours. En cas de mal de tête pénible, qui devient un problème, avisez votre médecin.

Si vous prenez trop de PRO-ISMN, vous aurez peut-être un mal de tête pulsatile intense. Vous pourriez présenter aussi : sensation de tête légère, étourdissements, excitation, rougeurs, sueurs froides, nausées et vomissements. Si un de ces symptômes se produit, étendez-vous avec les pieds surélevés et demandez à quelqu'un d'appeler immédiatement votre médecin.

Certaines personnes prenant PRO-ISMN ressentent étourdissements, faiblesse ou fatigue. Cela se produit surtout au début du traitement. Si vous avez une de ces réactions, mentionnez-le à votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre PRO-ISMN sans que votre médecin vous le dise. Votre médecin voudra peut-être diminuer graduellement la dose.

N'oubliez pas que les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. D'autres personnes peuvent avoir ressenti des effets secondaires sans que ce soit votre cas. Expliquez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous vous sentez quand vous prenez PRO-ISMN.

Dans de rares cas, d'autres effets secondaires imprévisibles peuvent survenir. En cas d'effet incommodant ou inhabituel sous PRO-ISMN, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES

Si vous prenez PRO-ISMN, vous ne devez pas prendre d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, par exemple Viagra® (sildénafil), Cialis® (tadalafil), Levitra® (vardénafil). L'association de ces médicaments avec PRO-ISMN peut produire une baisse importante de la tension artérielle, une perte de conscience, une crise cardiaque ou la mort.

Vous devez jeter, avec précaution, les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin. Vous pouvez en jeter de petites quantités dans les toilettes, ou demander conseil à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER PRO-ISMN

Bien que les comprimés de PRO-ISMN soient protégés dans leur flacon, il est préférable de conserver l'emballage à température ambiante, dans un endroit sec. Ne conservez pas PRO-ISMN dans la salle de bains. N'utilisez pas PRO-ISMN après la date de péremption indiquée sur le flacon; ne conservez pas les comprimés après cette date.

Ne changez pas PRO-ISMN de contenant. Pour protéger vos comprimés de PRO-ISMN, conservez-les dans le flacon d'origine.

Gardez PRO-ISMN hors de portée des enfants. Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils pourraient vouloir vous imiter.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

PRO-ISMN vous a été prescrit uniquement pour votre état actuel. Ne l'utilisez pas pour d'autres problèmes, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Ne donnez jamais de comprimés de PRO-ISMN à d'autres personnes.

Assurez-vous d'aviser votre médecin, votre dentiste et votre pharmacien du fait que vous prenez PRO-ISMN.

Tous les médicaments sont dotés à la fois d'effets bénéfiques et d'effets indésirables. Tout dépend de la personne et de son état de santé. La présente notice vous indique certains des cas où vous devez appeler le médecin. Toutefois, d'autres situations imprévisibles pourraient survenir. Rien, dans cette notice, ne devrait vous empêcher de communiquer avec votre médecin pour lui poser des questions ou lui faire part de vos inquiétudes au sujet de PRO-ISMN.

Pour de plus amples informations, contactez votre médecin ou votre pharmacien ou contacter Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada, à l'adresse :
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php

NOTE: Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

PHARMACOLOGIE

Animaux

Pharmacodynamie

Il est démontré que le principal effet pharmacologique du 5-mononitrate d'isosorbide est la dilatation du muscle lisse vasculaire. Il est probable que l'effet vasodilatateur du 5-mononitrate d'isosorbide résulte de la stimulation de la guanylate cyclase, laquelle ferait augmenter le taux de GMP cyclique et diminuer la concentration intracellulaire des ions Ca^{++} libres.

Des études chez le lapin ont démontré que l'effet vasodilatateur du 5-mononitrate d'isosorbide se manifeste 100 fois plus sur la veine cave que sur l'aorte et que ce médicament dilate mieux les veines rénale et fémorale isolées que les artères correspondantes. D'autres études ont démontré que la dilatation du muscle lisse veineux par le 5-mononitrate d'isosorbide s'effectue à concentration plasmatique moins élevée que la dilatation du muscle lisse artériel.

Chez le chien éveillé, l'injection de 5-mononitrate d'isosorbide abaissait le volume systolique, le dP/dt maximal et la tension artérielle systolique. La tension diastolique ne changeait pas. Le mécanisme responsable du changement est l'augmentation de la capacité veineuse, qui abaisse la précharge, diminuant ainsi le volume et la contractilité. La baisse du volume systolique fait baisser la tension systolique. De plus, la postcharge diminue par suite de la baisse de l'impédance aortique. Une autre étude chez le chien éveillé a également révélé qu'à faible dose, non seulement les veines de fort calibre sont dilatées, mais également les grosses artères. Pour abaisser la résistance périphérique et coronarienne, il fallait une dose beaucoup plus élevée. On estime que la concentration minimale nécessaire pour abaisser la tension artérielle systolique ne soit que de 30 ng/ml. Ces études montrent qu'à concentration plasmatique thérapeutique, les effets hémodynamiques du 5-mononitrate d'isosorbide consistent à augmenter la capacité du réseau veineux, et non à diminuer la résistance artérielle.

Le 5-mononitrate d'isosorbide, dans des préparations d'oreillettes gauches, n'avait aucun effet significatif sur le myocarde de lapin. Le 5-mononitrate d'isosorbide, à concentration plusieurs milliers de fois supérieure à la concentration plasmatique chez l'humain, n'affectait pas le rapport force-fréquence dans la fourchette 10-400 battements/min.

L'effet du 5-mononitrate d'isosorbide sur l'ischémie myocardique est bénéfique. On a administré 20 mg et 40 mg de 5-mononitrate d'isosorbide à des chiens éveillés, en ischémie myocardique après occlusion d'une artère coronaire. On a constaté une baisse significative de l'élévation du segment ST à l'épreuve d'effort sur tapis roulant.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Tableau 1

Espèce	Voie	Sexe	DL ₅₀		Temps
			mmol/kg	mg/kg	
souris	p.o.	M	> 16	> 3100	1 jour
			11(10-12)	2100(1900-2200)	14 jours
souris	p.o.	M	> 10	> 1900	14 jours
	p.o.	F	> 10	> 1900	14 jours
souris	i.v.	M	8,5-11	1600	14 jours
	i.v.	F	11-15	2100	14 jours
rat	p.o.	M	11(10-12)	2100(1900-2200)	1+14 jours
rat	p.o.	M	8,3(6,8-10)	1600(1300-1900)	14 jours
	p.o.	F	7-8,4	1340-1610	14 jours
rat	i.v.	M	> 6	> 1100	14 jours
	i.v.	F	> 6	> 1100	14 jours

Les signes de toxicité à court terme chez la souris et le rat comprenaient : léthargie, coma, larmolement, cyanose et respiration irrégulière.

Les signes de toxicité à court terme, après administration orale à des chiens, étaient : hyperémie à 128 et 256 mg/kg (670 et 1430 µmol/kg), somnolence à 256 mg/kg (1340 µmol/kg), apathie et ataxie à 384 mg/kg (2010 µmol/kg). Les chiens paraissaient rétablis 6 heures après administration. La dose maximale tolérée était de 256 mg/kg (1340 µmol/kg).

Toxicité générale après administration répétée

La toxicité résultant de doses multiples a été étudiée chez le rat et le chien, après administration répétée de doses orales pendant 26 semaines.

Des rats (25 M et 25 F/groupe) ont reçu 0, 15, 60 ou 250 mg/kg/jour de 5-mononitrate d'isosorbide pendant 26 semaines. On observait, chez les mâles sous forte dose (250 mg/kg), une baisse nette du poids corporel moyen après 13 et 26 semaines et du gain de poids corporel entre le départ et les semaines 13 et 26 chez les mâles. Chez les femelles sous forte dose, seul le poids corporel moyen en fin d'étude avait diminué significativement. À la 6^e semaine, on notait plusieurs changements transitoires des

paramètres hématologiques et biochimiques, mais à la fin de l'étude tous les paramètres étaient similaires chez les animaux du même sexe. Les anomalies observées (signes cliniques, examen ophtalmologique, consommation de nourriture, variation du poids des organes, anatomopathologie macroscopique et microscopique) ont été considérées comme fortuites et non liées au traitement.

Une étude de 26 semaines a été effectuée sur 40 chiens Beagle (5 M et 5 F/groupe) recevant 0, 5, 20 ou 60 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide.

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée, mais on a observé une légère augmentation, proportionnelle à la dose, du poids corporel moyen et de la consommation totale moyenne de nourriture, chez les deux sexes. Aucun changement systématique ou proportionnel à la dose des paramètres suivants n'a été observé : signes cliniques, examen ophtalmologique, ECG, poids des organes, pathologie clinique, anatomopathologie macroscopique et microscopique.

Tératogenèse

Des rates ont reçu 0 mg/kg, 9,6 mg/kg, 48 mg/kg ou 240 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide du 6^e au 15^e jour de gestation (20 rates/groupe). Les rates gravides ont été sacrifiées le 21^e jour. On n'observait aucun signe d'effet indésirable lié au 5-mononitrate d'isosorbide chez les rates ou les fœtus.

Des lapines ont reçu 0, 15, 57 et 248 mg/kg de 5-mononitrate d'isosorbide du 6^e au 19^e jour de gestation (20 lapines/groupe). Les lapines gravides ont été sacrifiées le 29^e jour. On n'observait aucun signe d'effet indésirable lié au 5-mononitrate d'isosorbide chez les lapines ou les fœtus.

Mutagenèse

Le test d'Ames, le test du micronoyau chez la souris et le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains n'ont révélé aucun effet mutagène lié au 5-mononitrate d'isosorbide. Dans le test du lymphome chez la souris, on notait un faible effet à concentration élevée de 5-mononitrate d'isosorbide. Toutefois, sachant que des effets semblables se produisent avec d'autres produits chimiques à concentration élevée, par suite de mécanismes non spécifiques, l'activité mutagène observée avec le 5-mononitrate d'isosorbide dans cette épreuve très sensible est considérée comme n'ayant aucune portée biologique.

Cancérogenèse

On a étudié le potentiel cancérogène du 5-mononitrate d'isosorbide en l'administrant dans la nourriture de rats pendant 125 semaines (mâles) et 138 semaines (femelles). Les doses étaient de 70, 245 et 900/500 mg/kg (50 mâles et 50 femelles par groupe). La dose élevée a été réduite à 500 mg/kg à partir de la 26^e semaine, à cause d'une inhibition du gain de poids.

Les mâles sous 245 mg/kg présentaient une baisse légère du gain de poids corporel à partir de la 25^e semaine. La différence avec le groupe témoin atteignait son maximum, de 6 %) à la 39^e semaine. De la 9^e à la 82^e semaine, la consommation de nourriture des rats sous 70 et 245 mg/kg était inférieure à celle des femelles du groupe témoin (maximum 12 à 15 % aux semaines 23 à 25). On a noté une augmentation de la consommation de nourriture (maximum + 18 % à la 91^e semaine) chez les femelles sous 900/500 mg/kg après baisse de la dose à 500 mg/kg.

Les signes cliniques, la consommation d'eau, l'hématologie, l'examen ophtalmologique, l'examen de l'audition et de la dentition n'ont révélé aucun effet dû au composé à l'étude.

L'examen macroscopique des groupes traités n'a révélé aucune masse différente de celles observées dans le groupe témoin. L'examen microscopique des rats traités, limité aux rats sous 245 et 900/500 mg/kg et aux groupes témoins, a révélé des tumeurs dans tous les groupes. Le taux de tumeurs (pourcentage d'animaux présentant des tumeurs) chez les animaux sous dose moyenne et forte dose était très proche de celui du groupe témoin; il n'y avait aucune évidence de propriétés cancérogènes du composé. Le profil des tumeurs et celui des lésions pathologiques étaient normaux tant chez les animaux traités que chez les témoins (type, localisation et moment d'apparition) pour les rats Sprague-Dawley. Le rapport entre les néoplasmes bénins et malins se situait dans la fourchette normale pour cette souche. L'examen des animaux n'a révélé aucune tumeur de la région nasale.

En conclusion, le 5-mononitrate d'isosorbide ne présente aucun effet carcinogène apparent, dans le contexte de cet essai.

BIBLIOGRAPHIE

Akpan W, Endeke R, Neugebauer G, Steudel H.
Pharmacokinetics of IS-5-MN after oral and intravenous administration in patients with hepatic failure. Dans : Cohn JN, Rittinghausen R, réd. *Mononitrates*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1985:86-91.

Chrysant SG, et coll.
Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249-1256.

Hastrup Svendsen J, Aldershvile J, Abildgaard U, Amtorp O.
Efficacy of controlled-release isosorbide-5-mononitrate as adjunctive treatment to β -blocking agents in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:358-363.

Hastrup Svendsen J, Amtorp O.
Mononitrates in combination with beta-blocker therapy in the treatment of severe angina pectoris. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):122-124.

Jonsson UE.
Various administration forms of nitrate and their possibilities. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):23-31.

Meffert M, Paeckelmann IM.
Experience of long-term treatment and different dosage regimens of isosorbide-5-mononitrate. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):104-110.

Rehnqvist N, et coll.
Abrupt withdrawal of isosorbide-5-mononitrate in Durules® (Imdur®) after long-term treatment in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:1339-1347.

Uusitalo A.
Long-term efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate (Imdur®) in angina patients receiving beta-blockers. *Drugs* 1987;33(Suppl 4):111-117.

Uusitalo A, Keyrilainen O, Harkonen R, et coll.
Anti-anginal efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate once daily in angina patients on chronic beta-blockade. *Acta Med Scand* 1988;223:219-225.

Wagner F, et coll.

Relationship between pharmacokinetics and hemodynamic tolerance to isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl 1): S53-S59.

Wood SG, John BA, Chasseaud LF, et coll.

Metabolic fate of ¹⁴C-isosorbide 5-mononitrate in humans. *Arzneimittelforsch/drug Res* 1984;34:1031-1035.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT-- Imdur[®] (comprimés de 5-mononitrate d'isosorbide).
Astra Pharma Canada Inc. Date de révision : 13 juin 2008 (Numéro de contrôle :
121234).

Dernière révision: 1 février 2018