

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-NITROGLYCERIN

Nitroglycérine

Vaporisateur sublingual, 0,4 mg par dose prémesurée

Norme Apotex

Antiangineux

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
10 décembre 2018**

Numéro de contrôle : 222205

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	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE.....	15
RÉFÉRENCES.....	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	17

Pr APO-NITROGLYCERIN

Nitroglycérine en vaporisateur sublingual

Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale (sublinguale)	Vaporisation/0,4 mg par dose prémesurée	alcool anhydre, huile de menthe poivrée, monoglycérides à chaîne moyenne et triglycérides partiels à chaîne moyenne.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) est indiqué dans :

- La prise en charge et le traitement de l'angine aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) est contre-indiqué chez :

- 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;
- 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 obstructive).

L'usage concomitant, régulier ou intermittent, d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) avec un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5), tel que VIAGRA® (sildénafil), CIALIS® (tadalafil) ou LEVITRA® (vardénafil), est formellement contre-indiqué puisque les inhibiteurs de la PDE-5 amplifient la vasodilatation produite par la nitroglycérine, ce qui pourrait provoquer une hypotension grave.

L'usage concomitant d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycerin) avec d'autres médicaments qui agissent sur la voie du monoxyde d'azote-guanylate cyclase soluble-guanosine monophosphate cyclique (NO-GCs-GMPc), dont ADEMPAS® (riociguat) est contre-indiqué en raison du risque d'hypotension ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des céphalées ou des symptômes d'hypotension (p. ex. : faiblesse ou étourdissements, particulièrement en se levant brusquement) peuvent signaler une posologie trop élevée. En pareil cas, il faut diminuer la posologie ou la fréquence d'application d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual).

L'apparition de cyanose, sous forte dose, doit faire rechercher une méthémoglobinémie.

Système cardiovasculaire

La nitroglycérine est un vasodilatateur puissant. Utilisée à posologie thérapeutique, elle provoque parfois une légère chute de la tension artérielle moyenne (10-15 mmHg environ). Il faut donc user de prudence en présence d'hypotension ou de facteurs prédisposants.

L'hypotension et une tachycardie ou une bradycardie réflexe peuvent survenir après l'administration d'APO-NITROGLYCERIN (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces affections 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

Il peut apparaître une tolérance à ce médicament, de même qu'une tolérance croisée aux autres dérivés nitrés. On a également signalé des cas de dépendance physique. On a rapporté, sous dérivés nitrés à long terme, un déclenchement plus facile des crises d'angine. De plus, l'arrêt de ces médicaments peut produire un effet hémodynamique de rebond. Il faut donc éviter de cesser la prise de ce médicament subitement.

Conduite automobile, exécution de tâches dangereuses

Surtout en début de traitement, la nitroglycérine peut causer des symptômes liés à l'hypotension orthostatique (p. ex. : étourdissements), ce qui peut rendre dangereuses la conduite automobile et l'utilisation de machines (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Grossesse

Aucune étude animale de reproduction n'a été réalisée avec la nitroglycérine. On ignore si ce médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) ne doit donc être employé que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la nitroglycérine est excrétée dans le lait maternel. L'innocuité de l'allaitement n'a pas été établie. Il n'est donc pas recommandé d'allaiter durant la prise de ce médicament. Il faut évaluer si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques pour l'enfant.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la nitroglycérine n'ont pas été établies en pédiatrie.

Gériatrie

L'innocuité et l'efficacité de la nitroglycérine n'ont pas été établies en gériatrie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

En présence d'insuffisance cardiaque, l'emploi de nitroglycérine nécessite une surveillance attentive des paramètres cliniques et hémodynamiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Survol des effets indésirables

Les effets indésirables d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) sont généralement proportionnels à la dose. Lors d'un essai clinique portant sur l'angine chronique stable, les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de la nitroglycérine en vaporisateur sublingual : céphalées, étourdissements, paresthésie et dyspnée. Ces effets étaient d'intensité légère ou modérée.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

L'innocuité de la nitroglycérine en vaporisateur sublingual a été évaluée lors d'un essai à double insu, randomisé, à dose unique et croisé à cinq périodes mené auprès de patients atteints d'angine

de poitrine chronique stable répondant bien à la nitroglycérine sublinguale. L'effet de posologies diverses (0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg et 1,6 mg) a été évalué. On a signalé les effets indésirables présentés plus bas, dont le plus fréquent était la céphalée, parfois grave et persistante. Certains patients présentaient une sensibilité marquée aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés, accompagnée de réactions graves (nausées, vomissements, faiblesse, agitation, pâleur, malaise rétrosternal, diaphorèse et collapsus), même à dose thérapeutique (voir Effets indésirables peu fréquents lors des essais cliniques).

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables les plus fréquents considérés comme étant liés au médicament.

Tableau 1 - Effets indésirables fréquents liés à la nitroglycérine en vaporisateur sublingual chez les patients atteints d'angine

Système ou organe Effet indésirable	Fréquence	
	Nitroglycérine en vaporisateur sublingual 0,4 - 1,6 mg n = 51	Placebo n = 49
Système digestif		
Douleur abdominale	2 %	0 %
Stomatite	0 %	2 %
Organisme entier, point d'administration		
Asthénie	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Infections et infestations		
Pharyngite	4 %	0 %
Rhinite	2 %	2 %
Système nerveux central		
Céphalées	16 %	0 %
Étourdissements	6 %	2 %
Paresthésie	4 %	0 %
Système respiratoire, thorax et médiastin		
Dyspnée	4 %	0 %
Réseau vasculaire		
Vasodilatation	2 %	0 %

Effets indésirables peu fréquents observés lors des essais cliniques

Sang et lymph

- La méthémoglobinémie à portée clinique est rare à la posologie usuelle, mais elle peut survenir, particulièrement chez les porteurs d'anomalies génétiques de l'hémoglobine.

Cœur :

- Tachycardie

Système digestif :

- Nausées
- Vomissements

Organisme entier, point d'administration :

- Malaise rétrosternal
- Faiblesse

Psychiatrie :

- Agitation

Peau et tissus sous-cutanés :

- Érythrodermie
- Sudation
- Éruption cutanée

Réseau vasculaire :

- Collapsus
- Bouffées vasomotrices
- Pâleur
- Hypotension orthostatique

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

- Réactions allergiques : Des cas de réactions anaphylactiques, d'angio-œdème (enflure du visage, des lèvres 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, y compris 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 auriculo-ventriculaire, à une asystole et à une syncope.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicamenteuses graves**

Inhibiteurs de la PDE-5 : L'usage concomitant d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) avec le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil ou tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) spécifique du GMPc peut causer une hypotension grave, pouvant entraîner syncope, infarctus du myocarde et décès.

Aperçu

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec d'autres produits médicamenteux ayant un effet hypotenseur, y compris des antihypertenseurs, des diurétiques, des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques de l'alcool, et la saproptérine car ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.

Interactions avec des médicaments

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 potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) spécifique du GMPC			
Citrate de sildénafil/tadalafil/vardénafil	EC	Hypotension grave (avec syncope ou infarctus du myocarde) et décès	Les inhibiteurs de la PDE-5 potentialisent les effets hypotenseurs des dérivés nitrés et des donneurs de monoxyde d'azote. Leur emploi concomitant avec la nitroglycérine en vaporisateur sublingual peut causer une hypotension grave, pouvant entraîner une syncope, un infarctus du myocarde et la mort. Il est donc formellement contre-indiqué d'administrer la nitroglycérine en vaporisateur sublingual avec un inhibiteur de la PDE-5 (voir CONTRE-INDICATIONS). Tout patient ayant pris un inhibiteur de la PDE-5 doit être immédiatement hospitalisé s'il doit recevoir un dérivé nitré à action rapide (par exemple en cas de crise d'angine aiguë).
Neuroleptiques	É + T	Hypotension grave, étourdissements, syncope, hypotension orthostatique ou tachycardie	Une interaction pharmacocinétique entre les dérivés nitrés et les neuroleptiques est possible; l'oxyde nitrique libéré de dérivés nitrés peut réguler à la baisse l'expression enzymatique du CYP, diminuant ainsi la clairance métabolique et augmentant par le fait même l'exposition aux neuroleptiques, en particulier au benzamide et aux neuroleptiques de deuxième génération. Une interaction pharmacodynamique est également possible étant donné que les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs et que les neuroleptiques se lient à certains récepteurs, conduisant à un effet vasodilatateur. Un traitement d'association peut conduire à l'augmentation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante. Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.
Antidépresseurs tricycliques	É + T	Hypotension grave	Un effet secondaire fréquent et potentiellement grave du traitement par des antidépresseurs tricycliques est l'hypotension orthostatique. Un mécanisme pharmacodynamique d'interaction médicamenteuse est donc possible étant donné que le traitement d'association peut conduire à une augmentation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec des antidépresseurs tricycliques étant donné qu'ils peuvent

			<p>accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.</p>
Diurétiques	T	Hypotension grave	<p>Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec des diurétiques étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.</p>
Antihypertenseurs	T	Hypotension grave	<p>Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec des antihypertenseurs étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.</p>
Inhibiteurs calciques	T	Hypotension grave	<p>Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec des inhibiteurs calciques étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.</p>
Prilocaine/lidocaïne	T	Formation de méthémoglobine (MétHb)	<p>La prilocaïne accentue la formation de méthémoglobine (MétHb) par un mécanisme impliquant la transformation de la prilocaïne en o-toluidine et l'oxydation subséquente de l'hémoglobine en MétHb. Les patients recevant en concomitance de la prilocaïne/lidocaïne et de la nitroglycérine peuvent présenter des signes cliniques manifestes de méthémoglobinémie. La prudence est de mise.</p>
Agonistes des récepteurs α -2 adrénergiques comme la tizanide (Zanaflex)	T	Hypotension grave	<p>Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN en association avec des agonistes des récepteurs α-2 adrénergiques étant donné qu'ils peuvent accroître la sensibilité aux effets hypotenseurs des dérivés nitrés.</p> <p>Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité sont nécessaires.</p>
Stimulateurs de la guanylate cyclase	T	Hypo-tension grave	<p>L'administration concomitante de APO-NITROGLYCERIN et de stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, comme ADEMPAS (riociguat), est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS)</p>
Dihydroergotamine	T	Effet hypertenseur	<p>L'administration concomitante de APO-NITROGLYCERIN et de dihydroergotamine pourrait</p>

			augmenter le taux de DHE et, par conséquent, accroître son effet hypertenseur.
--	--	--	--

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

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

Interactions avec des aliments

Une interaction avec l'alcool a été signalée; celle-ci a pris la forme d'une augmentation de l'effet hypotenseur. Éviter l'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'alcool.

Interactions avec des plantes médicinales

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

Interactions avec des épreuves de laboratoire

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

Interactions avec le mode de vie

Aucune interaction avec des éléments du mode de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Au début du traitement par APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual), surtout si le produit remplace une nitroglycérine au mode d'administration différent, le médecin doit suivre le patient de près afin de déterminer la dose efficace minimale.

Chaque dose prémesurée contient 0,4 mg de nitroglycérine. Au début d'une crise d'angine aiguë, on peut administrer 1 ou 2 doses prémesurées (0,4 ou 0,8 mg de nitroglycérine), selon l'expérience passée, sur ou sous la langue, sans inhaler le produit. La dose optimale peut être répétée 2 fois, à des intervalles de 5 à 10 minutes. La posologie doit être adaptée au patient; elle doit être suffisante pour soulager la crise d'angine sans provoquer d'effets indésirables.

Administration

Pendant l'administration, le patient doit être au repos et, idéalement, en position assise; le pulvérisateur doit être tenu à la verticale, valve en haut. L'orifice doit être placé le plus près possible de la bouche. Le patient doit se familiariser avec la position de l'orifice (près du repose-doigt sur le dessus de la valve) afin de faciliter l'administration la nuit.

SURDOSAGE

Symptômes : Les symptômes du surdosage sont essentiellement liés à la vasodilatation, qui peut provoquer une hypotension grave avec tachycardie réflexe possible. Les symptômes

comprennent les suivants : bouffées vasomotrices, céphalées, nausées, étourdissements et hypotension. Des cas de méthémoglobinémie ont été signalés sous forte dose de nitroglycérine. Le phénomène peut avoir une portée clinique, particulièrement en présence de déficit en hémoglobine réductase ou de méthémoglobinémie d'origine congénitale.

Traitement : Il n'existe aucun antidote spécifique. Un traitement symptomatique de soutien doit être appliqué.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'effet principal de la nitroglycérine est commun à tous les dérivés nitrés, à savoir le relâchement du muscle lisse vasculaire. Les dérivés nitrés agissent principalement en réduisant la demande du myocarde en oxygène, et non en augmentant l'apport en oxygène. Cet effet résulterait essentiellement d'une action périphérique. Bien que l'effet sur les veines prédomine, la nitroglycérine dilate à la fois les réseaux artériel et veineux, proportionnellement à la dose. La dilatation des vaisseaux postcapillaires, y compris des grosses veines, favorise une accumulation du sang en périphérie et réduit le retour veineux au cœur, ce qui diminue la pression télédiastolique du ventricule gauche (ou précharge). Le relâchement artériolaire réduit la résistance vasculaire générale et la tension artérielle (ou postcharge). La diminution de la pression et du volume télédiastoliques du ventricule gauche réduit la taille du ventricule et la tension pariétale. Cette baisse de la tension pariétale du ventricule produit 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.

Pharmacodynamique

Aucune donnée disponible.

Pharmacocinétique

Absorption

Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique au cours de laquelle une dose unique de 0,8 mg de nitroglycérine en pulvérisateur sublingual a été administrée à 24 volontaires sains, la C_{max} et le T_{max} étaient 1,04 ng/ml et de 7,5 min respectivement. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne était de 12,8 ng.min/ml.

Distribution

La liaison 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 deux principaux métabolites actifs sont le 1,3-dinitroglycérol et le 1,2-dinitroglycérol, produits par

hydrolyse. On trouve également deux métabolites mineurs, le 1- mononitroglycérol et le 2- mononitroglycérol, considérés comme inactifs sur le plan biologique.

Excrétion

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) doit être conservé à la température ambiante, soit entre 15 °C à 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas placer APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) dans l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'une cuisinière ou de toute autre source de chaleur. Ne pas ouvrir la cartouche de force, ni la jeter au feu, ni l'exposer à une température dépassant 40 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) est une solution huileuse transparente légèrement jaunâtre.

Chaque dose prémesurée d'APO-NITROGLYCERIN contient 0,4 mg de nitroglycérine.

Ingrédients non médicinaux : alcool anhydre, huile de menthe poivrée, monoglycérides à chaîne moyenne et triglycérides partiels à chaîne moyenne.

Présentation

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) est offert dans un flacon en verre recouvert d'un plastique rose-orangé, contenant un pulvérisateur et un dispositif d'actionnement blancs qui produit 200 doses prémesurées de 0,4 mg de nitroglycérine dans une solution huileuse aromatisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

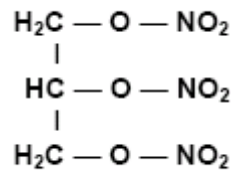
Dénomination commune : nitroglycérine

Nom chimique: trinitrate du 1,2,3-propanetriol

Formule moléculaire : C₃H₅N₃O₉

Masse moléculaire : 227,09 g /mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Liquide huileux transparent incolore.

Solubilité : Soluble dans l'eau à 1:800, dans l'éthanol à 1:4, dans le disulfure de carbone à 1:120 et dans l'huile d'amandes à 1:6; miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éther et l'acide acétique glacial; légèrement soluble dans la glycérine et le pétrole brut léger.

Chiralité : La molécule ne présente aucun centre chiral.

Acidité : ≤ 0,002 % exprimé comme H₂SO₄

Alcalinité : ≤ 0,002 % exprimé comme Na₂CO₃

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à dose unique, à double insu et à double permutation des groupes a été menée auprès de 79 hommes et femmes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la nitroglycérine ont été mesurés et comparés après l'administration de deux doses prémesurées de 0,4 mg d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) ou de NITROLINGUAL® POMPE (nitroglycérine en vaporisateur sublingual). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparée				
Nitroglycérine				
(Dose unique de 0,8 mg : 2 x 0,4 mg)				
D'après les données mesurées à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	APO-NITROGLYCERIN (Apotex inc.)	NITROLINGUAL® POMPE † (Sanofi-aventis Canada Inc.)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _(0-t) (pg•min/ml)	5605,3 8180,3 (84,4)	5415,7 7772,1 (81,0)	103,42	90,13 – 118,64
ASC _{RefTmax} (pg•min/ml)	1626,2 2900,6 (96,5)	1655,3 2412,2 (82,3)	97,99	81,74 – 117,45
ASC _(0-∞) (pg•min/ml)	5812,6 8474,2 (84,4)	5598,5 8056,7 (81,1)	103,28	89,20 – 119,58
C _{max} (pg/ml)	723,3 1070,5 (81,5)	671,3 983,1 (78,6)	107,54	92,68 – 124,78
t _{max} § (min)	7,1 (32,54)	7,2 (29,94)		
t _{1/2} § (min)	3,81 (30,76)	3,77 (32,18)		
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).				
† NITROLINGUAL® POMPE, fabriqué par Sanofi-aventis Canada Inc., a été acheté au Canada.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal et chez l'humain, le principal effet pharmacologique de la nitroglycérine est le relâchement du muscle lisse. Son efficacité thérapeutique repose sur ses effets sur le muscle lisse

vasculaire. La nitroglycérine agit davantage sur le réseau veineux que sur le réseau artériel.

Chez le chien en occlusion coronarienne, la nitroglycérine intraveineuse (200 à 300 mcg/min durant 8 heures) diminuait l'élévation du segment ST liée à l'ischémie myocardique. L'irrigation des régions ischémiques sous-endocardiques augmentait de 45 %, sans toutefois réduire la taille de l'infarctus malgré l'administration prolongée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose intraveineuse létale de nitroglycérine était de 83,5 mg/kg chez le cobaye, alors que la DL₅₀ intraveineuse était de 43 mg/kg chez le lapin. La dose intramusculaire létale chez le lapin, le cobaye, le rat et le chat allait de 150 à 500 mg/kg. Une dose orale de 80 à 100 mg/kg s'est avérée létale chez le cobaye et le rat.

Collapsus circulatoire, convulsions et méthémoglobinémie constituaient les signes et les symptômes de toxicité de la nitroglycérine chez ces espèces.

Toxicité subaiguë

L'administration sous-cutanée de nitroglycérine à des chats, à la faible dose de 0,1 mg/kg/jour durant 40 jours, a entraîné de l'anémie et une dégénérescence graisseuse du foie. Des chats ont reçu des doses quotidiennes de 7,5 ou de 15 mg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 50 jours. Deux animaux sont morts après 10 et 20 doses, respectivement. Les chats survivants ont présenté un ictère et de l'albuminurie; la nécropsie a révélé des hémorragies du cervelet, du coeur, du foie et de la rate.

RÉFÉRENCES

- 1) Chevigne M, Renier J, Rigo P, Demoulin JC, Collignon P, Kulbertus HE. Efficacité de la nitroglycérine en nébuliseur. *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) Monographie de produit – NITROLINGUAL® POMPE (nitroglycérine) vaporisateur sublingual, 0,4 mg par dose prémesurée. Sanofi-aventis Canada Inc. N° de contrôle de la présentation : 203587, Date de révision : 15 juin 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

Pr **APO-NITROGLYCERIN**
(nitroglycérine en vaporisateur sublingual)
Norme Apotex

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) pour la vente au Canada, 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 d'APO-NITROGLYCERIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) est utilisé chez les adultes pour le traitement des crises aiguës d'angine (douleur à la poitrine survenant lorsque le muscle cardiaque ne reçoit pas suffisamment de sang, et donc d'oxygène).

Les effets de ce médicament :

APO-NITROGLYCERIN appartient à une classe de médicaments qui diminue la quantité d'oxygène dont le cœur a besoin.

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

Ne prenez pas APO-NITROGLYCERIN si :

- vous êtes allergique à la nitroglycérine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de sa préparation, ou à tout autre médicament de la classe des dérivés nitrés;
- vous avez une maladie oculaire appelée glaucome à angle fermé;
- vous avez une crise cardiaque (infarctus du myocarde);
- vous avez un faible taux de fer dans le sang ou une faible numération de globules rouges (anémie grave);
- vous avez une tension artérielle basse (hypotension) ou un diagnostic d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez d'un trouble causé par une augmentation anormale de la pression dans le cerveau (augmentation de la pression intracrânienne);
- vous prenez les médicaments CIALIS® (tadalafil), LEVITRA® (vardenafil) et VIAGRA® (citrate de sildénafil) ou tout autre médicament semblable pour le traitement de l'impuissance (dysfonction érectile);
- vous prenez le médicament ADEMPAS® (riociguat) pour le traitement d'une pression sanguine élevée dans vos poumons (une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique [HPTEC] ou une hypertension artérielle pulmonaire [HAP]).

L'ingrédient médicinal :

Nitroglycérine

Les ingrédients non médicinaux:

Alcool anhydre, huile de menthe poivrée, monoglycérides à chaîne moyenne et triglycérides partiels à chaîne moyenne.

La présentation :

APO-NITROGLYCERIN est offert en vaporisateur contenant 200 doses prémesurées de 0,4 mg de nitroglycérine par pulvérisation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des maux de tête ou des symptômes d'hypotension, comme de la faiblesse et des étourdissements, en particulier lorsque vous passez de la position allongée ou assise à debout, peuvent être causés par une posologie trop élevée d'APO-NITROGLYCERIN. Vous pourriez aussi remarquer un bleuissement de votre peau, particulièrement autour de vos lèvres et de votre bouche. En pareil cas, communiquez avec votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien, car une diminution de la posologie d'APO-NITROGLYCERIN pourrait s'avérer nécessaire.

AVANT de prendre APO-NITROGLYCERIN, consultez votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien si :

- vous prenez d'autres médicaments, sur ordonnance ou non (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** ci-dessous);
- vous souffrez de maux de tête, de faiblesse ou d'étourdissements, en particulier lorsque vous passez rapidement d'une position allongée ou assise à debout, ou présentez des symptômes d'hypotension (basse pression);
- vous allaitez, êtes enceinte ou pensez être enceinte;
- vous avez eu un infarctus du myocarde;
- vous avez moins de 18 ans.

Une tolérance à APO-NITROGLYCERIN et aux médicaments de la même classe peut apparaître après un usage prolongé. L'usage prolongé de ce produit peut également faciliter l'apparition de crises d'angine. Ne cessez pas de prendre APO-NITROGLYCERIN de façon abrupte. Parlez-en à votre médecin si vous désirez cesser de prendre APO-NITROGLYCERIN.

Conduite automobile et utilisation de machines :

L'emploi d'APO-NITROGLYCERIN peut causer des étourdissements passagers. 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'avez pas discuté de leurs effets avec votre médecin.

La pulvérisation ne doit être ni dirigée vers les yeux, ni inhalée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, le membre du personnel infirmier ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines douces.

Interactions médicamenteuses graves

Si vous prenez des médicaments pour le traitement de l'impuissance (dysfonction érectile), comme CIALIS® (tadalafil), LEVITRA® (vardenafil), VIAGRA® (citrate de sildénafil) ou tout autre médicament semblable (inhibiteurs de la PDE5), l'emploi d'APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) peut entraîner une chute importante de votre tension artérielle, causant une perte de conscience, un infarctus du myocarde ou la mort.

Si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous devez prendre **APO-NITROGLYCERIN** (p. ex. en cas de douleur à la poitrine causée par une crise aiguë d'angine de poitrine), obtenez de l'aide médicale sans tarder.

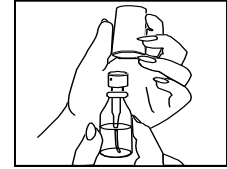
Les substances suivantes peuvent interagir avec **APO-NITROGLYCERIN** :

- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée) comme :
 - Les diurétiques (« pilules d'eau »)
 - Les inhibiteurs calciques [médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles, comme l'hypertension artérielle et l'angine (douleur à la poitrine), et d'autres troubles cardiaques (p. ex. le diltiazem, la nifédipine et le vérapamil)]
- Les antidépresseurs tricycliques (p. ex. l'imipramine, l'amitriptyline, la désipramine et la nortriptyline)
- Les antipsychotiques (médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie ou de la dépression bipolaire)
- Les médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires (p. ex. Zanaflex)
- Les boissons alcoolisées (lorsqu'elles sont prises en même temps qu'APO-NITROGLYCERIN, cela peut entraîner une chute excessive de votre pression artérielle)
- Les anesthésiques locaux – prilocaïne/lidocaïne (p. ex. EMLA®)
- Les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, comme le riociguat (par exemple, Adempas)
- La saproptérine (un médicament utilisé pour traiter une maladie appelée hyperphénylalaninémie)
- La dihydroergotamine (un médicament utilisé pour traiter la migraine)

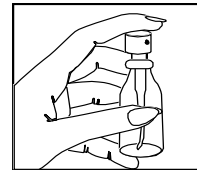
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Idéalement, assoyez-vous et reposez-vous lorsque vous prenez ce médicament.

1. Tenez le pulvérisateur à la verticale, et retirez le couvercle de plastique.
N'AGITEZ PAS LE PRODUIT.



2. Amorcez le pulvérisateur avant la première utilisation : dirigez-le loin de votre visage et appuyez fermement sur le repose-doigt avec l'index pour libérer une pulvérisation. Répétez pour obtenir 3 pulvérisations. Le pulvérisateur est maintenant amorcé et prêt à l'emploi.



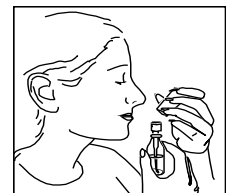
Ne réamorcez le pulvérisateur que s'il n'a pas été utilisé depuis plus de 14 jours. Dans ce cas, libérez 1 pulvérisation en procédant de la façon indiquée ci-dessus. Vous n'avez pas à réamorcer le pulvérisateur s'il a été utilisé depuis moins de 14 jours.

Si le contenant a été maintenu à des températures sous le point de congélation (0°C), réchauffez-le dans votre main durant 2 minutes et réamorcez le pulvérisateur 4 fois avant de l'utiliser.

3. Tenez le flacon à la verticale, avec l'index sur le repose-doigt nervuré. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon.
4. Ouvrez la bouche et approchez le flacon le plus près possible.
5. Appuyez fermement sur le repose-doigt avec l'index pour libérer la pulvérisation dans la bouche, sur ou sous la langue.



N'INHALEZ PAS LE PRODUIT. GARDEZ LE PULVÉRISATEUR LOIN DES YEUX.



6. Relâchez le repose-doigt et fermez la bouche.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

7. Si une deuxième dose est requise, répétez les étapes 4, 5 et 6.
8. Remettez le capuchon en plastique.

Si vous utilisez ce produit pour la première fois, familiarisez-vous avec la façon de s'en servir en pulvérisant le produit dans l'air (loin de vous et des autres). Apprenez à bien placer votre index sur le repose-doigt pour pouvoir utiliser le pulvérisateur la nuit.

Posologie usuelle pour les adultes :

APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) doit être utilisé comme prescrit par votre médecin.

Pendant une crise d'angine, vaporisez 1 ou 2 doses sur ou sous la langue, **sans inhaler**. Votre médecin peut vous aider à établir la dose exacte qui vous convient le mieux. Prenez le médicament au repos, de préférence en position assise. Vous pouvez répéter la dose 2 fois, à des intervalles de 5 à 10 minutes. Si la douleur persiste, obtenez de l'aide médicale sans tarder.

AYEZ TOUJOURS EN MAIN UN PULVÉRISATEUR DE RECHANGE (POUR ÉVITER DE MANQUER DE MÉDICAMENT QUAND VOUS EN AVEZ BESOIN).

Surdosage :

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre les suivants : bouffées vasomotrices, maux de tête, nausées, étourdissements et hypotension.

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments, y compris APO-NITROGLYCERIN, peuvent causer des effets indésirables en plus de leurs effets recherchés. Si vous prenez APO-NITROGLYCERIN, il est important que vous informiez immédiatement votre médecin de tout symptôme inexplicable que vous pourriez éprouver.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Maux de tête
- Irritation de la gorge ou de la bouche, nez qui coule
- Nervosité

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, informez-en votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesure à prendre

Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Réaction allergique se manifestant par des éruptions cutanées ou l'enflure du visage, des lèvres ou de la langue, accompagnée de difficulté à respirer				√
Fréquent	Maux de tête graves et persistants		√	
	Étourdissements		√	
	Faiblesse		√	
	Douleur abdominale		√	
	Enflure des chevilles		√	
	Picotements dans un membre		√	
	Essoufflement		√	
	Nausées		√	
	Transpiration	√		
Peu fréquent	Éruptions cutanées	√		
	Bouffées de chaleur		√	
	Douleur thoracique		√	
	Fréquence cardiaque très élevée et/ou palpitations (rythme cardiaque irrégulier)		√	
	Pâleur		√	
	Vomissements			√
	Hypotension (basse pression) Cela peut être grave, menant à des battements rapides ou lents du cœur, à la perte de conscience, à			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
l'évanouissement ou à des étourdissements, en particulier lorsque vous passez d'une position allongée ou assise à debout.			
Évanouissement			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation d'APO-NITROGLYCERIN, veuillez communiquer avec votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Contient de l'alcool. N'ouvrez pas le pulvérisateur de force et ne le jetez pas au feu après l'utilisation. Ne pulvérisiez pas le produit vers une flamme. Ne placez pas APO-NITROGLYCERIN (nitroglycérine en vaporisateur sublingual) dans l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'une cuisinière ou de toute autre source de chaleur. N'exposez pas à une température dépassant 40 °C. Conservez à la température ambiante, soit entre 15 °C à 30 °C.

Gardez dans un endroit sécuritaire, hors de 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**Pour en savoir davantage au sujet de APO-NITROGLYCERIN :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Fabriqué par :
Groupe Parima
Montréal (Québec)

Fabriqué pour :
Apotex Inc.
Toronto (Ontario)

Dernière révision : 10 décembre 2018

CIALIS® est une marque de commerce déposée d'ELI LILLY AND COMPANY.

LEVITRA® est une marque de commerce déposée de BAYER AG.

VIAGRA® est une marque de commerce déposée de PFIZER PRODUCTS INC.

EMLA® est une marque de commerce déposée du groupe ASTRAZENECA.

ADEMPAS® est une marque déposée de BAYER AG.