

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

ISDN

Comprimés de dinitrate d'isosorbide
5 mg (voie sublinguale), 10 mg et 30 mg (voie orale)

USP

Vasodilatateur coronarien

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Bureau 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date d'approbation:
2025-05-30

Numéro de contrôle de la présentation : 293852

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2025-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et risque d'abus	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite et utilisation de machines	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2025-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2025-05

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7

7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1	Populations particulières	9
7.1.1	Femmes enceintes	9
7.1.2	Allaitement.....	9
7.1.3	Enfants	9
7.1.4	Personnes âgées	10
8	EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	10
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.1	Interactions médicamenteuses graves	11
9.4	Interactions médicament-médicament	11
9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1	Mode d'action.....	12
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique.....	13
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		16
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES.....	16
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'ISDN (comprimés de dinitrate d'isosorbide) est indiqué pour :

- la prophylaxie des douleurs cardiaques ischémiques associées à une insuffisance coronarienne. L'ISDN serait associé à une réduction du nombre, de la durée et de la gravité des attaques d'angine; à une augmentation de la tolérance à l'effort et à une diminution des besoins en nitroglycérine.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ISDN (comprimés de dinitrate d'isosorbide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients hypersensibles au dinitrate d'isosorbide ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).
- Patients prenant des des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tels que le VIAGRA^{MD} (sildénafil), CIALIS^{MD} (tadalafil) et le vardénafil. Les inhibiteurs de la PDE5 peuvent amplifier les effets vasodilatateurs de l'ISDN, ce qui peut entraîner une grave hypotension.
- les patients prenant du riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble. L'utilisation concomitante peut entraîner une hypotension.

Quoique l'ISDN puisse être utilisé pour maîtriser l'angine de poitrine consécutive à un infarctus du myocarde, il est conseillé de suspendre le traitement en présence d'un choc cardiogénique ou du risque d'un tel choc.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les schémas posologiques doivent tenir compte du développement possible d'une tolérance à l'ISDN et d'une tolérance croisée à d'autres nitrates et nitrites.

Des études à doses multiples avec du dinitrate d'isosorbide et d'autres nitrates ont montré que le maintien de taux plasmatiques continus sur 24 heures entraîne une tolérance réfractaire. Un intervalle quotidien sans prise est recommandé afin de minimiser la tolérance. L'intervalle optimal varie selon le patient, la dose et le schéma thérapeutique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Administration par voie sublinguale (les comprimés se dissolvent dans la bouche en 20 secondes)

De 5 à 10 mg par voie sublinguale (1 à 2 comprimés sublinguaux de 5 mg), toutes les deux à quatre heures pour la prévention de l'angine aiguë; on peut administrer une dose complémentaire de 5 à 10 mg par voie sublinguale avant des situations stressantes susceptibles de provoquer une attaque d'angine.

Administration orale

De 20 à 120 mg par jour en doses fractionnées, selon la réponse thérapeutique et la réaction du patient.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Le comprimé sublingual de 5 mg ISDN doit être placé sous la langue et se dissout approximativement en 20 secondes.

Les comprimés oraux ISDN de 10 mg et 30 mg doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi.

5 SURDOSAGE

Effets hémodynamiques

Les effets néfastes d'un surdosage en de dinitrate d'isosorbide sont généralement le résultat de

la capacité du dinitrate d'isosorbide à induire une vasodilatation, une accumulation veineuse, une réduction du débit cardiaque et une hypotension. Ces changements hémodynamiques peuvent avoir des manifestations protéiformes, notamment une augmentation de la pression intracrânienne, accompagnée de maux de tête lancinants persistants, de confusion et de fièvre modérée, de vertiges, de palpitations, de troubles visuels, de nausées et de vomissements (éventuellement accompagnés de coliques et même de diarrhée sanglante), de syncope (surtout en position verticale), de manque d'air et de dyspnée, suivis plus tard d'un effort ventilatoire réduit, de diaphorèse, avec peau rouge ou froide et moite, de bloc cardiaque et de bradycardie, de paralysie, de coma, de convulsions et de décès.

Les déterminations en laboratoire des taux sériques de dinitrate d'isosorbide et de ses métabolites ne sont pas répandues et de telles déterminations n'ont, en tout état de cause, aucun rôle établi dans la gestion du surdosage en de dinitrate d'isosorbide.

Il n'existe aucune donnée suggérant quelle dose de dinitrate d'isosorbide est susceptible de mettre la vie en danger chez l'homme. Chez les rats, il a été déterminé que la dose létale aiguë médiane (DL₅₀) est de 1 100 mg/kg.

Aucune donnée n'est disponible suggérant des interventions physiologiques (*par exemple*, des interventions visant à modifier le pH de l'urine) qui pourraient accélérer l'élimination de dinitrate d'isosorbide et de ses métabolites actifs. De même, on ne sait pas lesquelles de ces substances, le cas échéant, peuvent être utilement éliminées du corps par hémodialyse.

Aucun antagoniste spécifique des effets vasodilatateurs de dinitrate d'isosorbide n'est connu et aucune intervention n'a fait l'objet d'études contrôlées pour le traitement du surdosage en de dinitrate d'isosorbide. Étant donné que l'hypotension associée à un surdosage en de dinitrate d'isosorbide est le résultat d'une veinodilatation et d'une hypovolémie artérielle, un traitement prudent dans cette situation doit être orienté vers une augmentation du volume hydrique central. L'élévation passive des jambes du patient peut être suffisante, mais une perfusion intraveineuse de solution saline normale ou d'un liquide similaire pourrait également s'avérer nécessaire.

L'utilisation d'épinéphrine ou d'autres vasoconstricteurs artériels dans ce contexte est susceptible de faire plus de mal que de bien.

Chez les patients souffrant d'une maladie rénale ou d'une insuffisance cardiaque congestive, un traitement entraînant une expansion du volume central n'est pas sans danger. Le traitement d'un surdosage en comprimés de dinitrate d'isosorbide chez ces patients peut être subtil et difficile, et une surveillance invasive peut s'avérer nécessaire.

Méthémoglobinémie

Les ions nitrate libérés lors du métabolisme du dinitrate d'isosorbide peuvent oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine. Cependant, même chez les patients totalement dépourvus d'activité de la cytochrome b5 réductase, et même en supposant que les fractions nitrate de dinitrate d'isosorbide soient appliquées quantitativement à l'oxydation de l'hémoglobine, environ 1 mg/kg de dinitrate d'isosorbide devrait être nécessaire avant que l'un de ces patients ne manifeste une méthémoglobinémie cliniquement significative ($\geq 10\%$). Chez les patients

ayant une fonction réductrice normale, une production importante de méthémoglobine devrait nécessiter des doses encore plus importantes de dinitrate d'isosorbide. Lors d'une étude dans laquelle 36 patients ont reçu 2 à 4 semaines de traitement continu à la nitroglycérine à raison de 3,1 à 4,4 mg/h (équivalent, en dose totale administrée d'ions nitrate, à 4,8 à 6,9 mg de dinitrate d'isosorbide biodisponible par heure), le taux moyen de méthémoglobine mesuré était de 0,2 %; ce qui était comparable à celui observé chez les patients parallèles qui recevaient un placebo.

Malgré ces observations, il existe des rapports de cas de méthémoglobinémie importante associée à des surdoses modérées de nitrates organiques. Aucun des patients concernés n'était considéré comme particulièrement sensible.

Le dosage des niveaux de méthémoglobine sont disponibles dans la plupart des laboratoires cliniques. Le diagnostic doit être suspecté chez les patients qui présentent des signes d'altération de l'apport d'oxygène malgré un débit cardiaque et une pO₂ artérielle adéquats. Classiquement, le sang méthémoglobinémique est décrit comme brun chocolat, sans changement de couleur lors de l'exposition à l'air.

Lorsqu'une méthémoglobinémie est diagnostiquée, le traitement de choix est le bleu de méthylène, 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sublinguale (5 mg) et orale (10 mg, 30 mg)	Comprimés 5 mg, 10 mg et 30 mg de dinitrate d'isosorbide	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium rouge D&C n° 30 (comprimés à 5 mg seulement), monohydrate de lactose, silice colloïdale (comprimés à 5 mg et 30 mg seulement) et stéarate de magnésium

ISDN sublingual à 5 mg : Chaque comprimé rose, rond, plat, bord biseauté, portant l'inscription 5 d'un côté, de l'autre côté uni, contient 5 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

ISDN oral à 10 mg : Chaque comprimé blanc, rond, bord biseauté et plat d'un côté, convexe de l'autre, portant l'inscription 10 au dessus de la rainure sur le côté plat, côté convexe uni, contient 10 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en bouteilles de 100 et 1 000 comprimés, et en

conditionnements unitaires de 100 comprimés (10 x 10).

ISDN oral à 30 mg : Chaque comprimé blanc, rond, bord biseauté, et plat d'un côté, convexe de l'autre. Portant l'inscription I30 au dessus de la rainure sur le côté plat, côté convexe uni, contient 30 mg de dinitrate d'isosorbide. Offert en bouteilles de 100 et 1 000 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés (10 x 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Les données étayant l'utilisation de nitrates durant les premiers jours de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ou d'une insuffisance cardiaque congestive (la période durant laquelle les résultats cliniques et les analyses de laboratoire sont instables) sont insuffisantes pour établir l'innocuité. Si l'on choisit d'utiliser du dinitrate d'isosorbide dans ces conditions, une surveillance clinique ou hémodynamique attentive doit être mise en place pour éviter les risques d'hypotension et de tachycardie. En raison du fait que les effets de dinitrate d'isosorbide oral sont si difficiles à arrêter rapidement, cette formulation n'est pas recommandée dans ces situations.

L'amplification des effets vasodilatateurs de l'ISDN par le sildénafil peut entraîner une hypotension grave. L'évolution temporelle et la dépendance à la dose de cette interaction n'ont pas été étudiées. Des soins de soutien appropriés n'ont pas été étudiés, mais il semble raisonnable de traiter cela comme un surdosage de nitrate, avec élévation des extrémités et expansion du volume central.

De dinitrate d'isosorbide est un vasodilatateur puissant qui entraîne, lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques à certaines personnes, une légère diminution de la pression artérielle moyenne (environ 10 à 15 mm Hg). Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients sujets à l'hypotension ou qui pourraient en présenter.

L'hypotension induite par de dinitrate d'isosorbide peut s'accompagner d'une bradycardie paradoxale et d'une augmentation de l'angine de poitrine.

Le traitement au nitrate peut aggraver l'angine causée par la cardiomyopathie hypertrophique.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Une tolérance à ce médicament ainsi qu'une tolérance croisée avec d'autres nitrites et nitrates pourraient survenir.

À mesure que la tolérance au de dinitrate d'isosorbide se développe, l'effet de la nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'exercice, bien que toujours observable, est quelque peu émoussé.

Lors de certains essais cliniques menés sur des patients souffrant d'angine de poitrine, de la nitroglycérine a été administrée pendant environ 12 heures consécutives par jour, sur 24 heures. Au cours de l'intervalle quotidien sans dose dans certains de ces essais, les crises

d'angine ont été plus facilement provoquées qu'avant le traitement, et les patients ont démontré un rebond hémodynamique et une diminution de la tolérance à l'exercice. L'importance de ces observations pour l'utilisation clinique courante du comprimés de dinitrate d'isosorbide oral à libération immédiate n'est pas connue.

Chez les travailleurs industriels qui ont été exposés à long terme à des doses inconnues (probablement élevées) de nitrates organiques, une tolérance est clairement évidente. Des douleurs thoraciques, des infarctus aigus du myocarde et même des morts subites sont survenus lors du sevrage temporaire des nitrates chez ces travailleurs, démontrant l'existence d'une véritable dépendance physique.

Conduite et utilisation de machines

Des étourdissements, de la fatigue ou une vision trouble peuvent survenir au début du traitement. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines.

Ophthalmologique

L'ISDN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome.

Rénal

L'ISDN doit aussi être utilisé avec prudence chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale, l'effet hypotenseur pouvant entraîner une réduction dangereuse du débit sanguin rénal.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

À des doses orales 35 et 150 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez les humains, il a été démontré que les de dinitrate d'isosorbide entraîne une augmentation dose-dépendante de l'embryotoxicité (augmentation du nombre de petits momifiés) chez les lapins. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. L'ISDN ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le dinitrate d'isosorbide est excrété dans le lait maternel. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur les de dinitrate d'isosorbide ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse était différente de celle de sujets plus jeunes. Les autres expériences cliniques menées à ce jour n'ont fait ressortir aucune variation des réponses entre les patients âgés et pédiatriques. En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du dinitrate d'isosorbide sont généralement liés à la dose, et presque toutes ces réactions sont le résultat de l'activité du dinitrate d'isosorbide en tant que vasodilatateur.

Comme la nitroglycérine et d'autres nitrates, ce médicament est associé à des céphalées vasculaires qui peuvent être graves et persistantes. Cet effet indésirable survient surtout au début du traitement. Généralement, les céphalées peuvent être maîtrisées par une réduction temporaire de la dose, l'administration concomitante d'analgésiques appropriés ou la prise du médicament durant les repas. Ces céphalées disparaissent habituellement après une semaine de traitement continu et ininterrompu. Il est généralement préférable de notifier ce risque de céphalées au patient, de même que leur importance pour la prévention de l'angine. Des dermatites médicamenteuses et/ou exfoliatives surviennent occasionnellement. Des signes d'ischémie cérébrale associés à une hypotension orthostatique, tels que la faiblesse et des vertiges transitoires, peuvent parfois se manifester. Une vasodilatation cutanée associée à des bouffées vasomotrices peut survenir. On note rarement une sensibilité marquée aux effets hypotenseurs du médicament et une forte réponse (nausées, vomissements, agitation, diaphorèse et collapsus) que l'alcool pourrait aggraver.

L'hypotension survient rarement, mais chez certains patients, elle peut être suffisamment grave pour justifier l'arrêt du traitement. Des syncopes, une angine crescendo et une hypertension de rebond ont été signalées, mais elles sont rares.

Dans de très rares cas, des doses ordinaires de nitrates organiques ont entraîné une méthémoglobinémie chez des patients apparemment normaux. La méthémoglobinémie est si rare à ces doses que toute discussion plus approfondie sur son diagnostic et son traitement est différée. Voir [5 SURDOSAGE](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de l'ISDN (dinitrate d'isosorbide en comprimés) avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) tels que le VIAGRA^{MD} (sildénafil), CIALIS^{MD} (tadalafil) et le vardénafil peut potentialiser l'effet hypotenseur de l'ISDN. Ceci pourrait entraîner une hypotension potentiellement mortelle avec syncope ou infarctus du myocarde et décès. Par conséquent, les inhibiteurs de la PDE5 ne doivent pas être administrés aux patients recevant un traitement par ISDN. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- L'utilisation concomitante de l'ISDN avec le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, est contre-indiquée en raison du risque élevé d'hypotension. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés 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 anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents hypotenseurs, y compris l'alcool	T	Les effets vasodilatateurs de dinitrate d'isosorbide peuvent s'ajouter à ceux d'autres vasodilatateurs. Il a été démontré que l'alcool, en particulier, présente des effets additifs de cette nature.	
Histamine ou épinéphrine, acétylcholine	T	L'ISDN peut antagoniser les effets de l'histamine et de l'épinéphrine, de l'acétylcholine et d'agents semblables.	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)	T	La potentialisation de l'effet hypotenseur peut entraîner une hypotension potentiellement mortelle avec syncope ou infarctus du myocarde et décès.	L'utilisation concomitante avec l'ISDN est contre-indiquée
Riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble	T	Risque d'hypotension.	L'utilisation concomitante avec l'ISDN est contre-indiquée

T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'action du dinitrate d'isosorbide consiste essentiellement à relâcher les muscles lisses. Ce relâchement du muscle lisse vasculaire périphérique et l'accumulation de sang dans la circulation périphérique entraînent une diminution de la précharge et de la postcharge du ventricule gauche. L'effet des nitrates à longue durée d'action semble surtout périphérique. Malgré la dilatation des artères coronaires, rien ne prouve irréfutablement que le dinitrate d'isosorbide soulage la douleur cardiaque ischémique par une augmentation du débit sanguin coronarien.

10.2 Pharmacodynamie

Les de dinitrate d'isosorbide dilate les muscles lisses vasculaires de tout l'organisme. Il exerce le

plus d'effets sur le système veineux et un effet moindre sur la circulation artérielle.

Mason et ses collaborateurs ont étudié les effets de la nitroglycérine sur la circulation périphérique de volontaires sains. La pression artérielle moyenne a légèrement diminué, le débit sanguin de l'avant-bras a augmenté, la résistance vasculaire de l'avant-bras calculée a diminué de 35 % en moyenne, et le tonus veineux de 19 % en moyenne. Les modifications de ces quatre variables étaient statistiquement significatives.

Gensini et ses collaborateurs ont mesuré les changements du diamètre vasculaire coronaire de chiens après l'administration de dinitrate d'isosorbide à 1 mg par voie intradermique, à 2 mg par voie intraveineuse, à 40 mg par voie orale sous forme de comprimés écrasés et à 40 mg sous forme de comprimés intacts. Les administrations intradermiques et intraveineuses du médicament ont entraîné une dilatation coronarienne moyenne de 7 %, les effets de l'administration intraveineuse se sont estompés un peu plus rapidement que ceux associés à l'administration intradermique. La vasodilatation était aussi clairement mesurable après les administrations du médicament par voie orale, quoique les effets aient été plus prononcés avec les comprimés écrasés.

Comme pour les autres nitrates, le mécanisme d'action précis de comprimés de dinitrate d'isosorbide sur les cellules du muscle lisse des vaisseaux sanguins n'a pas été déterminé. Il semblerait que de dinitrate d'isosorbide et un composé connexe se lient au site spécifique du récepteur des nitrates de la paroi vasculaire pour réagir avec le groupe sulfhydryle et produire un ion nitrite qui est un agent de relâchement généralisé du muscle lisse.

Needleman et ses collaborateurs ont démontré que l'incubation de bandes aortiques de lapin avec du trinitrite de glycéryle à pH alcalin entraînait la formation d'ions nitrites et une perte nette de sulfhydryle titrable. Un lien direct entre la contractilité tissulaire et la présence de groupes sulfhydriles a également été démontré.

La tolérance au nitrate a été induite *in vitro* par l'incubation de bandes aortiques avec du trinitrite de glycéryle. Cette tolérance a été neutralisée par des agents disulfure réducteurs, ce qui démontre que l'oxydation du site sulfhydryle du récepteur explique la réduction de l'efficacité des nitrates. Les mêmes résultats ont été obtenus lorsqu'une tolérance est apparue *in vivo* chez des rats (100 mg/kg t.i.d., 3 jours). Les aortes thoraciques d'animaux tolérants au nitrate présentaient un changement de l'ordre d'environ 500 de la sensibilité *in vitro* au trinitrate glycéryle, laquelle pouvait toutefois revenir à la normale après un traitement par le dithiothréitol.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, il semble que l'ISDN est rapidement absorbé, le soulagement de l'angine de poitrine commençant en 30 minutes et durant 4 à 6 heures.

Lorsqu'administré par voie sublinguale, l'ISDN est absorbé rapidement et pour l'essentiel complètement. Le dinitrate d'isosorbide en comprimés, administré par voie sublinguale, commence à agir en deux à cinq minutes, et sa durée d'action est de une à deux heures.

Distribution

Des expériences de dialyse à l'équilibre laissent penser que les de dinitrate d'isosorbide ne se lie pas abondamment aux protéines plasmatiques. Selon une étude, l'élimination du dinitrate d'isosorbide se faisait de manière nettement bi-exponentielle, avec des demi-vies d'environ 1,5 et 4 heures pour les phases alpha et bêta, respectivement. Toujours d'après cette étude, les concentrations plasmatiques de dinitrate d'isosorbide après son administration à long terme étaient en général plus élevées que celles obtenues après l'administration de doses uniques comparables.

Métabolisme

Le dinitrate d'isosorbide est métabolisé en 2-mononitrate d'isosorbide (2-ISMN) et en 5-mononitrate d'isosorbide (5-ISMN).

Les nitrates sont rapidement métabolisés dans le foie par des glutathion réductases. Certaines études indiquent qu'il existe une large variation interindividuelle en ce qui a trait aux caractéristiques pharmacocinétiques du dinitrate d'isosorbide, et que certains des métabolites sont également actifs. Il a été établi que les 2- et 5-mononitrate d'isosorbide exercent un effet hémodynamique moindre, mais de plus longue durée que le dinitrate d'isosorbide.

Les métabolites actifs pourraient donc contribuer à la durée d'action du dinitrate d'isosorbide.

Élimination

Après la prise d'une dose orale unique, 80 à 100 % de la quantité absorbée sont excrétés dans l'urine en 24 heures, principalement sous forme de métabolites.

Des études montrent que son élimination est conforme à un modèle cinétique du premier ordre (modèle à 1 compartiment) avec une demi-vie d'environ 30 minutes.

L'élimination s'effectue par voie urinaire et elle est de pratiquement 100 % 24 heures après l'administration. On ne retrouve pas de dinitrate d'isosorbide intact dans l'urine. De 20 à 30 % de la dose est excrétée sous forme de 5-ISMN et de 2-ISMN, isosorbide et isoïodide. Le reste est excrété principalement sous forme de glucuronide d'éther de 5-ISMN et d'isosorbide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Personnes âgées** : En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.
- **Insuffisance rénale** : L'ISDN doit aussi être utilisé avec prudence chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

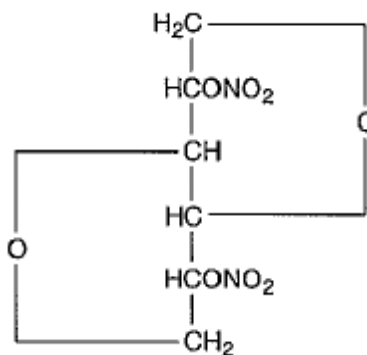
Aucune.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/nom usuel :	dinitrate d'isosorbide
Nom chimique :	dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_6H_8N_2O_8$ et 236,14 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

Le dinitrate d'isosorbide est un composé cristallin blanc et inodore. Peu soluble dans l'eau, il est très soluble dans l'acétone, l'éther et l'alcool. Son point de fusion est à 70 °C; sa rotation optique est de +134 (c = 1,0; alcool, 20 °C).

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

À la suite de l'administration du médicament chez des rats, il a été établi que la DL₅₀ était d'environ 1 100 mg/kg de poids corporel.

La toxicité orale chronique a été déterminée chez le rat et le chien. Les doses suivantes ont été employées lors des études de toxicité chronique :

Rats : 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg et témoins. Chiens : 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg et témoins.

Les rats et les chiens mâles ayant reçu les doses les plus élevées ont présenté une diminution de leur courbe de croissance comparativement aux animaux témoins et à ceux ayant reçu des doses plus faibles. L'examen histologique des tissus n'a révélé aucun signe de lésions toxiques. Aucun effet sur la moelle osseuse, le système hématopoïétique ou le sang périphérique n'a été décelé. L'examen d'échantillons sanguins de chiens à la recherche de méthémoglobine n'a pas révélé de quantités significatives de ce pigment.

Cancérogénicité :

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène de dinitrate d'isosorbide.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

ISDN

Comprimés de dinitrate d'isosorbide

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre de l'**ISDN** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'**ISDN**.

Pourquoi l'ISDN est-il utilisé?

L'ISDN est utilisé chez les adultes pour prévenir la douleur thoracique (angine) causée par un apport trop faible de sang et d'oxygène au muscle cardiaque.

Comment l'ISDN agit-il?

L'ISDN appartient à un groupe de médicaments appelés « nitrates ». Il détend et élargit vos vaisseaux sanguins, ce qui permet à plus de sang et d'oxygène d'atteindre le muscle cardiaque.

Quels sont les ingrédients d'ISDN?

Ingrédients médicinaux : Dinitrate d'isosorbide

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laque d'aluminium rouge D&C n° 30 (comprimés à 5 mg seulement), monohydrate de lactose, silice colloïdale (comprimés à 5 mg et 30 mg seulement) et stéarate de magnésium.

L'ISDN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés sublinguale : 5 mg.

Comprimés oraux : 10 mg et 30 mg.

N'utilisez pas l'ISDN si :

- vous êtes allergique au dinitrate d'isosorbide, à tout autre médicament à base de nitrate ou à tout autre ingrédient de ce médicament;

- vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Parmi ceux-ci on retrouve les médicaments contre la dysfonction érectile tels que VIAGRA^{MD} (sildénafil), CIALIS^{MD} (tadalafil) et le vardénafil. La prise d'un de ces médicaments l'ISDN peut entraîner une chute dangereuse de la tension artérielle et mener à un collapsus ou à une perte de conscience, qui peuvent s'avérer mortels;
- vous prenez du riociguat (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle dans les poumons). Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- vous avez un choc cardiogénique (votre cœur ne fournit pas assez d'oxygène à tout votre corps).

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

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

- vous avez récemment subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive;
- votre tension artérielle est basse;
- vous prenez des médicaments à base de nitrate ou de nitrite semblables aux comprimés d'ISDN;
- vous êtes atteint d'une maladie oculaire appelée « glaucome »;
- si vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez une intolérance au lactose;
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez;

Autres mises en garde :

Tolérance : Si vous prenez de l'ISDN en continu tout au long de la journée pendant une certaine période, vous pouvez développer une tolérance à celui-ci, ou à d'autres nitrates et nitrites. Pour essayer de prévenir la tolérance, votre professionnel de la santé peut vous conseiller de ne pas prendre d'ISDN pendant un certain nombre d'heures (« période sans ISDN ») chaque jour.

Conduite et utilisation de machines : L'ISDN peut provoquer des étourdissements, de la fatigue ou une vision trouble. Donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez après avoir pris l'ISDN avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves :

Ne **PAS** prendre l'ISDN avec :

- des médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Parmi ceux-ci on retrouve les médicaments contre la dysfonction érectile tels que VIAGRA^{MD} (sildénafil), CIALIS^{MD} (tadalafil) et le vardénafil.
- du riociguat, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle dans les poumons.

Les produits suivants pourraient également interagir avec l'ISDN :

- Épinéphrine, utilisée en cas d'urgence pour traiter les réactions allergiques très graves.
- Acétylcholine, utilisée en cas de chirurgie oculaire et pour activer les muscles squelettiques.
- Les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle.
- Alcool.

Comment prendre l'ISDN :

- Suivez les directives données par votre professionnel de la santé.

Comprimés sublinguaux

- Le comprimé sublingual d'ISDN est absorbé par la paroi de votre bouche.
- Placez votre comprimé d'ISDN sous la langue ou dans la joue et laissez-le se dissoudre.
- Les comprimés se dissolvent dans la bouche en 20 secondes.
- Ne PAS avaler en entier, mâcher, ni écraser le comprimé d'ISDN, car les comprimés sublinguaux avalés ne sont PAS efficaces.
- Pendant que le comprimé se dissout, évitez de manger, boire ou fumer jusqu'à ce qu'il soit complètement dissous.

Comprimés oraux

- Avalez le comprimé d'ISDN entier avec un verre d'eau.
- Ne pas mâcher ni écraser les comprimés.

Dose habituelle :

Comprimés sublinguaux : De 5 à 10 mg par voie sublinguale (1 à 2 comprimés sublinguaux de 5 mg), toutes les deux à quatre heures pour la prévention des douleurs thoraciques à court terme; on peut administrer une dose complémentaire de 5 à 10 mg par voie sublinguale avant des situations stressantes susceptibles de provoquer une attaque d'angine.

Comprimés par voie orale : 20 à 120 mg par jour, en doses fractionnées selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ISDN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure normale prévue. Ne doublez PAS la dose pour compenser la dose manquée.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'ISDN?

Les effets secondaires possibles d'ISDN ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les effets suivants :

- maux de tête
- sensation de tête légère
- étourdissements
- faiblesse
- rougissement du visage
- nausées ou vomissements
- agitation
- transpiration

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Hypertension de rebond (augmentation soudaine de la tension artérielle qui survient lorsqu'une personne arrête de prendre certains médicaments) : maux de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
tête, rythme cardiaque rapide de plus de 100 battements par minute (bpm), nausées, rougeur de la peau, sensation de chaleur, oppression thoracique, tremblements, anxiété, nervosité, difficulté à voir			
Syncope (évanouissement et perte de connaissance)		√	
Angine instable (aggravation de la douleur thoracique) qui survient avec moins d'effort et dure plus longtemps que l'angine de poitrine stable			√
RARE			
Ischémie cérébrale (apport sanguin insuffisant au cerveau) : faiblesse soudaine, difficulté à parler, vision trouble, étourdissements, confusion, perte de conscience			√
Éffondrement		√	
Dermatite exfoliative (réaction cutanée grave) : peau rouge, squameuse et qui pèle	√		
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
TRÈS RARE			
Méthémoglobinémie (un type de trouble sanguin) : maux de tête, nausées, étourdissements, fatigue, essoufflement, peau bleue, rythme cardiaque rapide, sang couleur chocolat.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Protéger de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet de l'ISDN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc. 1165, Creditstone Road, Bureau 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Date d'approbation : 2025-05-30

*Toutes les marques référencées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.