

MONOGRAPHIE

NITRO-DUR 0,2

NITRO-DUR 0,4

NITRO-DUR 0,6

NITRO-DUR 0,8

Système de diffusion transdermique de nitroglycérine

NITRO-DUR 0,2 (Débit de libération *in vivo* de 0,2 mg/heure, 10 cm²)

NITRO-DUR 0,4 (Débit de libération *in vivo* de 0,4 mg/heure, 20 cm²)

NITRO-DUR 0,6 (Débit de libération *in vivo* de 0,6 mg/heure, 30 cm²)

NITRO-DUR 0,8 (Débit de libération *in vivo* de 0,8 mg/heure, 40 cm²)

Antiangineux

DATE DE PRÉPARATION :

Le 1 février 2011

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, Québec, H9H 4M7

Control#: 144555

NOM DU MÉDICAMENT**NITRO-DUR 0,2****NITRO-DUR 0,4****NITRO-DUR 0,6****NITRO-DUR 0,8****Système de diffusion transdermique de nitroglycérine**NITRO-DUR 0,2 (Débit de libération *in vivo* de 0,2 mg/heure, 10 cm²)NITRO-DUR 0,4 (Débit de libération *in vivo* de 0,4 mg/heure, 20 cm²)NITRO-DUR 0,6 (Débit de libération *in vivo* de 0,6 mg/heure, 30 cm²)NITRO-DUR 0,8 (Débit de libération *in vivo* de 0,8 mg/heure, 40 cm²)**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

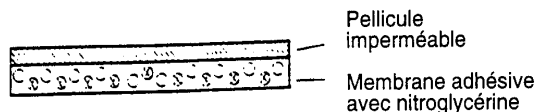
Antiangineux

DESCRIPTION

Le système de diffusion NITRO-DUR (nitroglycérine), sous forme de timbre cutané, est conçu pour libérer une dose déterminée de nitroglycérine à travers la peau intacte. Le débit de libération représente une fonction linéaire de la surface du timbre. Chaque centimètre carré du timbre assure le passage dans la circulation d'environ 0,02 mg de nitroglycérine par heure, ce qui signifie que les timbres de 10, de 20, de 30 et de 40 cm² libèrent respectivement environ 0,2, 0,4, 0,6 et 0,8 mg de nitroglycérine par heure. La nitroglycérine excédentaire contenue dans le timbre sert de réservoir et n'est pas libérée lors de l'usage courant.

Le timbre cutané NITRO-DUR renferme de la nitroglycérine dans une membrane adhésive à base de polymère acrylique contenant un agent résineux réticulant, ce qui permet le passage continu du principe actif dans la peau. Chaque sachet de polyéthylène doublé d'aluminium contient un timbre cutané.

Coupe transversale du timbre :



L'action principale de la nitroglycérine réside dans le relâchement de la musculature lisse des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne la dilatation des artères et des veines périphériques, l'effet étant plus accentué sur ces dernières. La dilatation des vaisseaux postcapillaires, comprenant les grosses veines, permet

l'accumulation de sang dans les zones périphériques, réduisant le retour veineux au cœur et atténuant ainsi la pression télédiastolique du ventricule gauche (précharge). Le relâchement artériolaire réduit la résistance vasculaire générale et la pression artérielle (postcharge). Il se produit également une dilatation des artères coronaires. L'importance relative de la réduction de la précharge et de la postcharge, de même que celle de la dilatation coronarienne, n'a pas été définie.

Après l'application de NITRO-DUR, la nitroglycérine est absorbée de façon continue par la peau et intégrée dans la grande circulation. Ainsi, le principe actif atteint les régions cibles avant d'être inactivé par le foie. La nitroglycérine est rapidement métabolisée, surtout par une réductase hépatique, et se transforme en métabolites du nitrate de glycérol et en nitrate inorganique. Deux métabolites actifs importants, le 1,2-dinitroglycérol et le 1,3-dinitroglycérol, produits de l'hydrolyse, semblent moins actifs comme vasodilatateurs que la nitroglycérine, mais leur demi-vie plasmatique est plus longue. Les dinitrates sont ensuite métabolisés en mononitrates (biologiquement inactifs sur le plan des effets cardiovasculaires) et finalement en glycérol et en dioxyde de carbone. Par suite de l'absorption gastro-intestinale, il y a une désactivation importante au cours du premier passage hépatique.

Chez des volontaires sains, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de nitroglycérine a été atteint une demi-heure après l'application du timbre cutané et s'est maintenu au même niveau pendant la durée de l'essai (24 heures). Entre 2 heures et 24 heures, la concentration stationnaire moyenne a été de $0,224 \text{ ng/mL}$ (timbre de 20 cm^2); la quantité totale de nitroglycérine libérée en 24 heures s'est chiffrée respectivement à $5,11 \pm 1,69 \text{ mg}$, à $10,67 \pm 4,78 \text{ mg}$ et à $17,85 \pm 7,40 \text{ mg}$ pour les timbres cutanés de 10 cm^2 , de 20 cm^2 et de 40 cm^2 , ce qui indique que la dose libérée est proportionnelle à la surface du timbre. Dans l'heure qui a suivi le retrait du timbre, la concentration plasmatique a baissé d'environ 50 % par rapport à la concentration stationnaire et, en deux heures, elle a diminué jusqu'à des taux indécélables.

Pour la plupart des médicaments d'usage prolongé, les schémas posologiques sont conçus de façon à assurer des concentrations plasmatiques constamment plus élevées que la concentration minimale efficace. Cette méthode ne convient probablement pas aux dérivés nitrés organiques. Des essais cliniques bien contrôlés faisant appel à des épreuves d'effort indiquent que l'efficacité se maintient lorsque l'on porte le timbre de façon continue. La majeure partie de ces études ont cependant révélé qu'une tolérance (épuisement total de l'effet du médicament démontré par l'épreuve d'effort) se développait au cours de la première journée. Une tolérance s'est produite même quand des doses supérieures à 4 mg/heure étaient libérées de façon continue. Cette dernière dose est largement supérieure à la dose efficace, qui se situe entre $0,2$ et $0,8 \text{ mg/heure}$ lorsque le timbre est appliqué de façon intermittente.

L'efficacité des dérivés nitrés organiques se rétablit lorsque l'organisme en est privé pendant un certain temps. Des intervalles de 10 à 12 heures sans médicament suffisent pour le retour de la réponse. Plusieurs études ont démontré que, lorsque la nitroglycérine est administrée en traitement intermittent, des doses de $0,4$ à $0,8 \text{ mg/h}$ (de 20 à 40 cm^2) augmentent l'endurance à l'effort pendant une période allant jusqu'à 8 heures, endurance pouvant s'étendre jusqu'à 12 heures. Un essai clinique contrôlé indique que l'emploi intermittent des dérivés nitrés pourrait être relié à une diminution, par rapport au placebo, de l'endurance à l'effort pendant la dernière partie de l'intervalle sans dérivé nitré. On ne sait pas quelle peut être la pertinence clinique de cette observation. Dans un autre essai

clinique, chez certains sujets traités à la nitroglycérine (par rapport au groupe placebo), on a noté une augmentation des crises angineuses nocturnes pendant la période sans médicament. Par conséquent, on ne doit pas écarter la possibilité d'un accroissement de la fréquence ou de la gravité de l'angine pendant les intervalles sans dérivé nitré.

INDICATION ET EMPLOIS CLINIQUES

NITRO-DUR (nitroglycérine) employé de façon intermittente est indiqué pour prévenir les crises angineuses chez les malades souffrant d'angine de poitrine stable liée à une coronaropathie. Il peut être employé de pair avec d'autres antiangineux comme les β -bloquants ou les inhibiteurs calciques.

NITRO-DUR n'est pas conçu pour le soulagement immédiat des crises angineuses aiguës. La nitroglycérine sublinguale est recommandée pour cette indication.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue ou idiosyncrasie à la nitroglycérine ou à d'autres dérivés nitrés ou nitrites;
- On a fait état d'une allergie aux agents adhésifs qui entrent dans la composition du timbre cutané. Elle constitue donc une contre-indication à l'emploi de ce produit;
- Insuffisance circulatoire aiguë liée à une hypotension marquée (choc et collapsus);
- Hypotension orthostatique;
- Insuffisance myocardique causée par une obstruction (en présence de sténose aortique ou mitrale ou de péricardite constrictive);
- Pression intracrânienne accrue;
- Pression intra-oculaire accrue;
- Anémie grave;
- L'usage concomitant de NITRO-DUR (nitroglycérine), de façon régulière ou intermittente, et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (tels que VIAGRA[®] [citrate de sildénafil] et CIALIS[®] [tadalafil]) est absolument contre-indiqué.

MISES EN GARDE

Les avantages et l'innocuité de la nitroglycérine transdermique chez les malades souffrant d'infarctus du myocarde aigu ou d'insuffisance cardiaque congestive n'ont pas été établis. Si l'on décide d'employer NITRO-DUR pour ces états pathologiques, une étroite surveillance clinique ou hémodynamique doit être exercée pour éviter les risques d'hypotension et de tachycardie.

NITRO-DUR doit être enlevé avant que ne soit effectuée une cardioversion ou une défibrillation, et également avant une diathermie, car il risque de brûler le malade et d'endommager les électrodes.

PRÉCAUTIONS

Des maux de têtes ou des symptômes d'hypotension, comme la faiblesse ou les étourdissements, peuvent survenir, particulièrement lorsque le malade se lève rapidement de la position couchée. Il peut alors se révéler nécessaire de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement.

La nitroglycérine doit être employée avec circonspection chez les malades sujets à l'hypotension ou susceptibles de souffrir de cette affection. On doit donc user de prudence chez les malades susceptibles de présenter une déplétion du volume extracellulaire à cause d'un traitement diurétique ou une pression systolique basse (inférieure à 90 mmHg). Une bradycardie paradoxale et une exacerbation de l'angine de poitrine peuvent accompagner l'hypotension provoquée par la nitroglycérine.

Le traitement aux dérivés nitrés peut aggraver l'angine causée par la myocardiopathie hypertrophique.

Chez les travailleurs en contact prolongé avec des doses indéterminées (mais vraisemblablement élevées) de nitroglycérine, la tolérance est manifeste. Il se produit, en outre, une dépendance physique confirmée par des douleurs thoraciques, des infarctus du myocarde aigus et même des morts subites lorsque les travailleurs demeurent temporairement sans nitroglycérine. Dans les essais cliniques portant sur les malades angineux, on a fait état de crises d'angine survenant plus facilement et d'effets hémodynamiques de rebond après l'arrêt du traitement aux dérivés nitrés. Étant donné que l'on ne connaît pas toute l'importance de ces observations pour l'emploi clinique usuel de la nitroglycérine, on doit placer les malades sous une étroite surveillance en cas de symptômes angineux accrus pendant les périodes sans médicament.

La prudence s'impose chez les malades souffrant d'hypoxémie artérielle causée par l'anémie (voir la section *CONTRE-INDICATIONS*) parce que, chez ces malades, la biotransformation de la nitroglycérine se trouve réduite. On doit également user de prudence chez les malades atteints d'hypoxémie et de perturbations du rapport ventilation-irrigation attribuables à une maladie pulmonaire ou à une cardiopathie ischémique. Les sujets souffrant d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cérébrale ont souvent des anomalies au niveau des petites voies aériennes (l'hypoxie alvéolaire surtout). Il se produit alors une vasoconstriction dans les poumons pour redistribuer le sang des zones alvéolaires hypoxiques vers les régions pulmonaires mieux ventilées. Comme vasodilatateur actif, la nitroglycérine peut inverser cette vasoconstriction de protection, d'où une plus grande irrigation des régions mal ventilées, une perturbation plus prononcée du rapport ventilation-irrigation et une réduction accrue de la pression partielle de

l'oxygène dans les artères.

Une tolérance à la nitroglycérine et une tolérance croisée aux autres dérivés nitrés ou aux nitrites peuvent se manifester. Au fur et à mesure que la tolérance aux timbres de nitroglycérine se développe, l'effet de la nitroglycérine sublinguale sur l'endurance à l'effort, quoique encore décelable, s'estompe.

Comme les malades peuvent éprouver une lipothymie ou des étourdissements, leur temps de réaction risque d'être altéré, surtout en début de traitement, lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines.

Usage pendant la grossesse et l'allaitement

On ne sait pas si NITRO-DUR peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est utilisé par la mère; on ignore aussi s'il altère la capacité de reproduction. Par conséquent, on ne doit l'employer que si les avantages pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

On ne sait pas si la nitroglycérine est excrétée dans le lait maternel. Il faut donc bien peser les avantages pour la mère par rapport aux risques pour le nourrisson.

Emploi chez les enfants

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

Interactions médicamenteuses

L'emploi concomitant des médicaments suivants peut augmenter l'effet hypotensif de NITRO-DUR : autres vasodilatateurs, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'ECA, β -bloquants, diurétiques, antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques. Une modification de la dose peut se révéler nécessaire.

La nitroglycérine agit directement sur les muscles lisses des parois vasculaires. Par conséquent, l'effet de tout autre produit agissant directement ou indirectement sur ces mêmes muscles peut, selon le cas, se trouver atténué ou amplifié.

L'alcool peut rendre plus sensible aux effets hypotensifs des dérivés nitrés.

L'usage concomitant de NITRO-DUR (nitroglycérine) et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (tels que VIAGRA[®] [citrate de sildénafil] et CIALIS[®] [tadalafil]) peut amplifier l'effet hypotensif de NITRO-DUR (nitroglycérine) et entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et causant une syncope, un infarctus du myocarde, voire la mort. Par conséquent, les inhibiteurs de la phosphodiesterase ne doivent pas être administrés aux patients traités par NITRO-DUR (nitroglycérine).

L'administration simultanée de NITRO-DUR et de dihydroergotamine peut accroître la biodisponibilité de cette dernière. On doit donc porter une attention spéciale aux malades souffrant de coronaropathie parce que la dihydroergotamine s'oppose à l'effet de la nitroglycérine et peut provoquer une constriction coronarienne. On ne doit pas écarter la possibilité que la prise d'acide acétylsalicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens puisse diminuer la réponse thérapeutique

aux dérivés nitrés et à la nitroglycérine.

Information destinée au patient

Ce dépliant renferme des renseignements au sujet des timbres cutanés NITRO-DUR et de leur mode d'emploi. Veuillez le lire attentivement avant d'employer les timbres cutanés NITRO-DUR.

Comment agit le timbre cutané de nitroglycérine NITRO-DUR

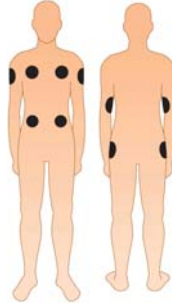
Le timbre cutané NITRO-DUR s'applique directement sur la peau. La nitroglycérine se dégage progressivement de la membrane adhésive, pénètre dans la peau et passe directement dans la circulation sanguine. Elle provoque un relâchement des vaisseaux sanguins et permet au cœur de mieux s'approvisionner en sang et en oxygène.

La teneur du timbre cutané NITRO-DUR qu'il vous faut dépend des besoins de votre organisme. Veuillez donc vous en tenir aux instructions de votre médecin quant à la posologie du produit et l'aviser si votre état de santé venait à changer.

Mode d'emploi

Lieu d'application

- Appliquer le timbre cutané en un endroit peu poilu. **Éviter les régions situées sous le genou ou le coude, les plis cutanés, les cicatrices ou les endroits où la peau est brûlée ou irritée.**

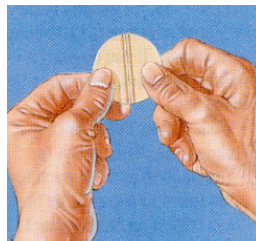


Application

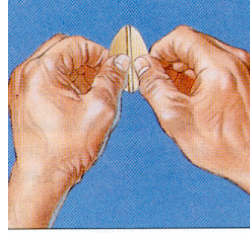
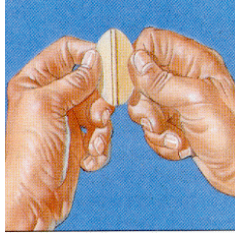
- Se laver les mains avant l'application.



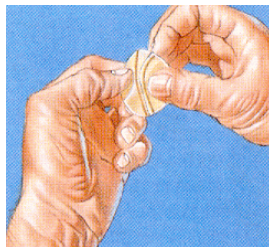
- Tenir le timbre de façon que les deux lignes brunes soient face à soi, dans le sens vertical.



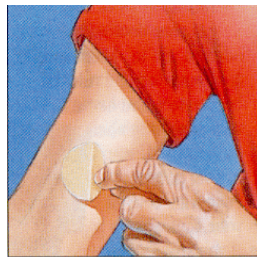
- Plier les deux côtés vers l'extérieur. Les plier ensuite vers l'intérieur jusqu'à ce qu'un **petit craquement** se fasse entendre.



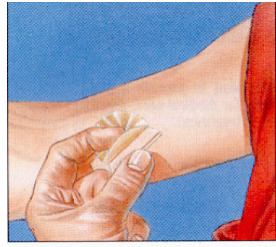
- Détacher **l'une** des deux moitiés de la pellicule de plastique en tordant délicatement le timbre.



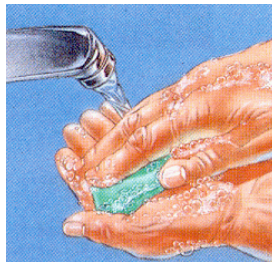
- Tenir le timbre cutané par l'autre moitié et appliquer le côté adhésif du timbre sur la peau. Bien lisser l'adhésif sur la peau.



- Ramener vers l'arrière le côté libre du timbre. Enlever la deuxième moitié de la pellicule en tirant sur le milieu et coller l'autre partie du timbre sur la peau.

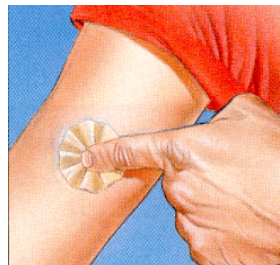


- Se laver les mains pour enlever tout reste de médicament.

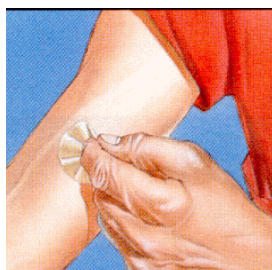


Retrait

- Appuyer au centre du timbre de manière à en soulever le contour.



- Décoller le timbre en tirant lentement sur le bord.



- Laver le lieu d'application à l'eau et au savon. Bien essuyer. Se laver les mains.
- Changer de lieu d'application chaque jour.

Soins de la peau

1. Une fois enlevé, le timbre cutané NITRO-DUR peut laisser sur la peau une rougeur ou une sensation de chaleur, ce qui est tout à fait normal. La rougeur disparaîtra en peu de temps. Si la peau semble sèche, on peut y appliquer une lotion hydratante.
2. Toute rougeur ou éruption qui n'a pas disparu au bout de quelques heures doit être signalée au médecin.

INFORMATION PERTINENTE

Avant d'employer les timbres cutanés NITRO-DUR, vous devez communiquer à votre médecin certains renseignements utiles.

Si vous avez déjà souffert des affections suivantes, il importe d'en faire part à votre médecin : réaction allergique ou inhabituelle aux dérivés nitrés ou aux nitrites, crise cardiaque récente ou autre maladie cardiaque grave, accident cérébrovasculaire ou traumatisme crânien, anémie grave ou rétrécissement des valvules cardiaques. Les femmes doivent, en outre, dire à leur médecin si elles allaitent leur enfant, si elles sont enceintes ou ont l'intention de le devenir pendant l'utilisation de ce médicament. Les renseignements ci-dessus aideront votre médecin à déterminer si les timbres cutanés NITRO-DUR vous conviennent et quelles sont les précautions supplémentaires à prendre. Certains médicaments peuvent influencer sur l'action des timbres cutanés NITRO-DUR. Il faut donc que votre médecin sache quels sont tous les médicaments que vous prenez, de quelque nature qu'ils soient.

Si l'une des manifestations suivantes survenait, avisez votre médecin au plus tôt : angine de poitrine (douleurs à la poitrine), surtout lorsque le timbre cutané a été enlevé, étourdissements ou évanouissement, sensation de pression dans la tête, essoufflement, fatigue ou faiblesse inhabituelles, battements cardiaques faibles ou plus rapides qu'à l'habitude.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Comme tout médicament, NITRO-DUR peut entraîner, de pair avec ses effets bienfaisants, des réactions indésirables. Vous devez les connaître afin d'en aviser immédiatement votre médecin si elles venaient à survenir.

Au début du traitement par NITRO-DUR, il se peut que vous ayez mal à la tête. Il s'agit là d'une réaction courante. Au besoin, prenez un analgésique léger pour vous soulager. Si la douleur persiste ou s'accroît, communiquez avec votre médecin. Une rougeur au visage survient parfois. NITRO-DUR peut également abaisser la pression sanguine et causer des étourdissements, des sensations de tête légère ou d'évanouissement, surtout lorsqu'on se lève brusquement après avoir été assis ou couché. Il est préférable de le faire lentement. Si vous vous sentez étourdi(e), il vaut mieux vous asseoir ou vous étendre. Vous risquez davantage de souffrir de maux de tête, d'étourdissements ou de sensation de tête légère si vous consommez de l'alcool, restez debout longtemps ou si le temps est chaud. Lorsque vous utilisez NITRO-DUR, surveillez la quantité d'alcool que vous prenez. De plus, soyez prudent(e) lorsque vous faites de l'exercice, lorsque vous restez debout longtemps, lorsque vous conduisez ou lorsqu'il fait très chaud.

Vous ne devez pas prendre de médicaments visant à traiter la dysfonction érectile comme VIAGRA[®] (citrates de sildénafil) ou CIALIS[®] (tadalafil) si vous utilisez les timbres cutanés NITRO-DUR (nitroglycérine). L'association de ces deux médicaments peut entraîner une diminution importante de votre pression sanguine, un évanouissement, une crise cardiaque ou la mort.

Autres renseignements

1. Laissez le timbre cutané NITRO-DUR sur la peau le temps que vous conseillera votre médecin.
2. Vous pouvez garder le timbre cutané NITRO-DUR pour prendre une douche.
3. Tenez les timbres cutanés NITRO-DUR hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
4. Conservez les timbres cutanés NITRO-DUR entre 15 et 30 °C. Ne les réfrigérez pas.
5. La boîte de NITRO-DUR contient suffisamment de timbres pour 30 jours. Vérifiez régulièrement combien il vous en reste. Rendez-vous chez votre pharmacien pour obtenir de nouveaux timbres, ou demandez à votre médecin de renouveler votre ordonnance avant d'avoir utilisé tout le contenu de votre boîte.
6. Il importe de ne pas sauter une journée d'application. Si un changement dans l'horaire de votre traitement devient nécessaire, votre médecin vous indiquera comment procéder.
7. Les timbres cutanés NITRO-DUR vous ont été prescrits pour vos besoins; il ne faut pas laisser les autres s'en servir.
8. Si votre état de santé change, il est important d'en informer votre médecin.
9. Ne coupez pas le timbre cutané pour n'en utiliser qu'une partie.

10. Ne vous servez pas du timbre une deuxième fois; jetez-le après usage.

Pour tout complément d'information sur NITRO-DUR, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Le mal de tête, parfois intense, est l'effet secondaire le plus souvent signalé. Il peut se manifester à chaque application quotidienne, surtout lorsque les doses de nitroglycérine sont fortes. Il peut être traité par l'administration concomitante d'analgésiques légers, mais s'il n'est pas soulagé par ces médicaments, il faut alors réduire la dose de nitroglycérine ou arrêter le traitement. Des épisodes de sensation de tête légère peuvent survenir et ils sont parfois liés aux fluctuations de la pression sanguine. L'hypotension est peu fréquente mais, chez certains sujets, elle peut être assez grave pour justifier un arrêt du traitement.

Une rougeur cutanée, avec ou sans effet local de picotement ou de brûlure légers, et une dermatite allergique de contact apparaissent quelquefois. Lorsqu'on enlève le timbre cutané, la légère rougeur qui se dessine sur la peau disparaît habituellement en quelques heures. On doit changer de lieu d'application périodiquement afin de prévenir toute irritation locale.

Parmi les réactions défavorables moins fréquentes, on note les suivantes : étourdissements, lipothymie, rougeur du visage, hypotension orthostatique pouvant être liée à une tachycardie réflexe. Des cas peu fréquents de syncope, d'angor accéléré et d'hypertension de rebond ont été également signalés. Les nausées et les vomissements ont été signalés en de rares occasions.

TRAITEMENT ET SYMPTÔMES DU SURDOSAGE

Un surdosage de nitroglycérine peut entraîner les effets suivants : hypotension grave, céphalées pulsatives persistantes, vertiges, palpitations, troubles visuels, bouffées vasomotrices, transpiration (la peau devient froide et cyanosée), nausées et vomissements (possiblement accompagnés de coliques et même de diarrhée sanglante), syncope (surtout en position debout), méthémoglobinémie avec cyanose, hyperpnée initiale, dyspnée et respiration lente, pouls lent (dicrote et intermittent), bloc cardiaque, pression intracrânienne accrue accompagnée de symptômes de confusion et de fièvre modérée, paralysie, coma, convulsions cloniques et mort causée par une insuffisance circulatoire.

Le timbre cutané doit être enlevé sur-le-champ, et la peau qu'il couvrait, lavée minutieusement. On ne connaît aucun agent permettant d'antagoniser les effets vasodilatateurs de la nitroglycérine et aucune intervention destinée au traitement du surdosage de nitroglycérine n'a fait l'objet d'essais contrôlés. Étant donné que l'hypotension provoquée par le surdosage est le résultat d'une dilatation veineuse et d'une hypovolémie artérielle, la prudence commande, dans une telle situation, d'orienter le traitement vers la restauration du volume sanguin central. Un tel traitement peut comprendre une surélévation des jambes du patient, la mobilisation passive des extrémités et la perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée ou d'un liquide équivalent. La restauration du volume sanguin central n'est pas sans danger chez les patients atteints d'une néphropathie ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le traitement d'un surdosage à la nitroglycérine chez ce type de

patients peut se révéler à la fois délicat et difficile; il sera peut être nécessaire d'avoir recours à une méthode effractive pour surveiller l'état du patient.

Traitement du surdosage

Faire coucher le malade, bien au chaud, dans la position préconisée lors d'un choc. Enlever le timbre NITRO-DUR. Le mouvement passif des extrémités peut aider le retour veineux. Administrer de l'oxygène et faire appel à la ventilation artificielle au besoin. L'épinéphrine est inefficace pour inverser les manifestations d'hypotension grave qui accompagnent un surdosage. Elle est donc contre-indiquée dans ce cas, comme le sont les substances qui lui sont apparentées.

Méthémoglobinémie

Les cas de méthémoglobinémie significative sur le plan clinique sont rares aux doses habituelles de nitroglycérine. L'apparition de la méthémoglobinémie est fonction de la dose et, dans le cas d'anomalies génétiques de l'hémoglobine, anomalies favorisant la formation de méthémoglobine, même les doses usuelles de nitrates organiques peuvent donner lieu à des concentrations nuisibles de méthémoglobine.

En présence de manifestations d'hypoxie touchant le cœur ou le SNC, la méthémoglobinémie devrait être traitée à l'aide de bleu de méthylène, à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg administrée en 5 minutes par perfusion intraveineuse. Un dosage de la méthémoglobine devrait être réalisé 30 minutes plus tard. Le traitement peut être répété à raison de 0,5 à 1,0 mg/kg de bleu de méthylène si les résultats du dosage sont encore élevés et si le patient est toujours symptomatique. Parmi les contre-indications relatives à l'emploi du bleu de méthylène, on compte une carence connue en méthémoglobine réductase ou en G-6-PD. Les bébés de moins de 4 mois pourraient ne pas répondre au bleu de méthylène en raison de l'immaturation de la méthémoglobine réductase. L'exsanguinotransfusion s'est révélée utile chez des patients dangereusement malades, dans des cas de méthémoglobinémie réfractaire.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Traitement quotidien

En vue d'éviter l'acquisition d'une tolérance à la nitroglycérine, on préconise un schéma posologique quotidien de type intermittent. La dose optimale doit être choisie en fonction des résultats cliniques, des effets secondaires et des effets sur la pression sanguine.

La dose d'attaque est la suivante : un timbre NITRO-DUR 0,2 (10 cm²) appliqué ordinairement le matin. Si cette dose est bien tolérée, on peut passer, au besoin, à un timbre de 0,4 mg/heure (20 cm²). On peut employer une dose maximale de 0,8 mg/heure (40 cm²).

Prévention de la tolérance

Même si certains essais cliniques contrôlés, faisant appel à l'épreuve d'effort, indiquent que l'efficacité se maintient quand le port du timbre cutané est continu, la majeure partie des essais cliniques révèlent qu'une tolérance se développe (épuisement total de l'effet) dans les 24 premières heures suivant le début du traitement. Des modifications de la posologie allant jusqu'à l'administration de doses beaucoup plus élevées que celles habituellement employées n'ont pas réussi à empêcher la survenue d'une tolérance.

Toutefois, on peut prévenir ou atténuer la tolérance en recourant au traitement intermittent. Même si on n'a pas défini quel devrait être l'intervalle minimal sans dérivé nitré, les essais cliniques démontrent que le schéma posologique quotidien approprié correspond à une période de port du timbre de 12 à 14 heures et à une période sans timbre de 10 à 12 heures. La période sans timbre doit être celle au cours de laquelle l'angine de poitrine est moins susceptible de se produire (généralement la nuit). Pendant le laps de temps sans timbre, le malade doit faire l'objet d'une étroite surveillance en cas de crise d'angine. Une modification de la dose de base peut être nécessaire.

Dans le cadre d'un traitement continu, on doit périodiquement réévaluer la dose de NITRO-DUR.

Lieu d'application

Le timbre cutané de nitroglycérine NITRO-DUR peut être appliqué n'importe où sur la peau, mais les bras et la poitrine sont les endroits à privilégier. On doit changer de lieu d'application chaque jour. Au besoin, la surface choisie peut être rasée. Ne pas appliquer NITRO-DUR sur les régions distales des membres. Bien se laver les mains après l'application. Après usage, jeter le timbre dans un endroit hors de la portée des enfants ou de toute autre personne de façon à éviter toute application ou ingestion accidentelles.

PRÉSENTATION

NITRO-DUR (Débit de libération <i>in vivo</i>)	Teneur totale en nitroglycérine	Dimension du timbre	Format
NITRO-DUR 0,2 (0,2 mg/heure)	40 mg	10 cm ²	Boîte de 30 timbres Boîte de 100 timbres (hôp.)
NITRO-DUR 0,4 (0,4 mg/heure)	80 mg	20 cm ²	Boîte de 30 timbres Boîte de 100 timbres (hôp.)
NITRO-DUR 0,6 (0,6 mg/heure)	120 mg	30 cm ²	Boîte de 30 timbres Boîte de 100 timbres (hôp.)
NITRO-DUR 0,8 (0,8 mg/heure)	160 mg	40 cm ²	Boîte de 30 timbres Boîte de 100 timbres (hôp.)

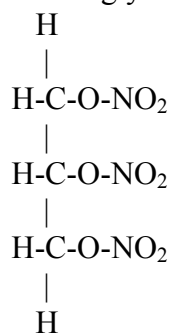
Chaque sachet de polyéthylène doublé d'aluminium contient un timbre cutané.

CONSERVATION

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas réfrigérer.

PHARMACOLOGIE

La formule développée de la nitroglycérine (trinitrate de 1,2,3-propanetriol) est la suivante :



L'effet pharmacologique principal de la nitroglycérine est le relâchement des muscles lisses. L'efficacité thérapeutique de ce médicament dépend de son activité sur la musculature lisse des vaisseaux.

La vasodilatation, qui est fonction de la dose, s'exerce à la fois sur le lit des artères et des veines, l'effet étant plus marqué sur ces dernières. La capacitance accrue des veines (réservoir veineux) entraîne une réduction du retour veineux, du volume ventriculaire en fin de diastole et de la

précharge.

En outre, l'effet dilatateur qui s'exerce sur les vaisseaux résistifs tend à diminuer la pression systolique, la tension de la paroi du ventricule gauche pendant la systole, et la postcharge. Ces effets s'associent pour réduire les besoins en oxygène du myocarde.

Biotransformation

La nitroglycérine est rapidement métabolisée dans le foie par l'enzyme glutathion-réductase. En outre, des études réalisées sur des érythrocytes d'humains *in vitro* révèlent que l'érythrocyte est également un siège de biotransformation de la nitroglycérine, transformation effectuée par un processus enzymatique sulfhydryl-dépendant et par une interaction avec l'hémoglobine réduite. La quantité d'hémoglobine réduite dans les érythrocytes humains semble jouer un rôle important dans leur activité métabolique. On doit donc user de prudence dans les cas d'anémie. Dans les études effectuées chez les animaux, on a découvert que les tissus vasculaires extrahépatiques (veine fémorale, veine cave inférieure, aorte) jouent également un rôle actif dans la biotransformation de la nitroglycérine, un phénomène qui va de pair avec la clairance générale importante qui se produit avec les dérivés nitrés. On a également découvert *in vitro* que la biotransformation de la nitroglycérine survient en même temps que le relâchement des muscles lisses vasculaires. Cette observation confirme l'hypothèse selon laquelle la biotransformation de la nitroglycérine fait partie du processus de vasodilatation provoquée par la nitroglycérine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez le lapin, la dose létale de nitroglycérine administrée par voie intraveineuse se situe à 45 mg/kg. La dose létale minimale suivant une administration intramusculaire chez le lapin et chez le rat est respectivement de 400 à 500 mg/kg et de 150 à 400 mg/kg. La dose de 80 à 100 mg/kg, administrée oralement, s'est révélée létale chez le rat. Les signes et symptômes de toxicité sont la méthémoglobinémie et le collapsus circulatoire entraînant des convulsions et la mort.

Toxicité subaiguë

La nitroglycérine administrée par voie sous-cutanée à des chats, à la faible dose de 0,1 mg/kg par jour, pendant 40 jours, a entraîné une anémie et une dégénérescence graisseuse du foie. Des doses quotidiennes aussi élevées que 7,5 ou 15 mg/kg ont été administrées à des chats, par voie sous-cutanée, pendant 50 jours. Deux sont morts, après avoir reçu respectivement 10 et 20 doses. Les chats qui ont survécu souffraient d'ictère et d'albuminurie, et la nécropsie a révélé des hémorragies du cervelet, du cœur, du foie et de la rate.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

On a étudié, chez les rats et les souris, les effets carcinogènes de la nitroglycérine, administrée par voie orale pendant une période maximale de deux ans, à des doses allant jusqu'à 1 060 mg/kg par jour. Aucun effet carcinogène n'a été observé chez les souris. Chez les rats, on a relevé la présence de carcinomes hépatocellulaires, aux doses moyennes de 31,5 ou de 38,1 mg/kg par jour et aux doses élevées de 363 ou de 434 mg/kg par jour, administrées pendant deux ans. On ne sait pas quelle peut être la pertinence clinique de ces observations. L'emploi étendu de la nitroglycérine chez l'humain ne s'est pas accompagné de carcinome.

On n'a noté aucun effet mutagène provoqué par la nitroglycérine au cours des analyses cytogénétiques de la moelle osseuse et des cellules rénales effectuées chez des chiens et des rats ayant reçu de la nitroglycérine pendant deux ans, ni pendant l'étude sur la mutation létale dominante effectuée chez les rats.

Une étude portant sur la reproduction de trois générations de rats a démontré qu'il y avait manifestation d'effets nocifs sur la fertilité dans le groupe recevant de fortes doses (363 ou 434 mg/kg/jour), effets provenant d'un apport alimentaire réduit, ce qui entraînait un état nutritionnel déficitaire et un gain pondéral insuffisant chez les femelles, de même qu'une spermatogenèse réduite (accompagnée d'un accroissement du tissu interstitiel chez le mâle). En dépit de certains effets observés – portée réduite, diminution du poids à la naissance, de la viabilité, des indices de lactation et du poids au sevrage – on n'a constaté aucun effet tératogène particulier imputable à la nitroglycérine.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARSURA, E., E. Lichstein, V. Guadagnino, V. Nicchi, M. Sanders, G. Hollander et A. Greengart. « Methemoglobin levels produced by organic nitrates in patients with coronary artery disease », *J Clin Pharmacol*, vol. 24, 1984, p. 160-164.
2. BENNETT, E. D. et A. L. Davis. « A haemodynamic and pharmacokinetic study to assess a new transdermal nitroglycerin preparation in normal subjects », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 26, 1984, p. 293-296.
3. COHN, P. F. et R. Gorlin. « Physiologic and clinical actions of nitroglycerin », *Med Clin North Am*, vol. 58, 1974, p. 407-415.
4. COWAN, J. C. « Nitrate tolerance », *Int J Card*, vol. 12, 1986, p. 1-19.
5. COWAN, J. C., J. P. Bourke, D. S. Reid et D. G. Julian. « Prevention of tolerance to nitroglycerin patches by overnight removal », *Am J Cardiol*, vol. 60, 1987, p. 271-275.
6. DeMOTS, H. et S. P. Glasser. « Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina », *J Am Coll Cardiol*, vol. 13, 1989, p. 786-793.
7. HOLLENBERG, M. et M. Go. « Clinical studies with transdermal nitroglycerin », *Am Heart J*, vol. 108, 1984, p. 223-231.
8. LUKE, R., N. Sharpe et R. Coxon. « Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: Efficacy of intermittent application », *J Am Coll Cardiol*, vol. 10, n° 3, 1987, p. 642-646.
9. MCGREGOR, M. « The nitrates and myocardial ischemia », *Circ*, vol. 66, 1982, p. 689-692.
10. NEEDLEMAN, P., D. J. Blehm, A. B. Harkey, E. M. Johnson fils et S. Lang. « The metabolic pathway in the degradation of glyceryl trinitrate », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 179, 1971, p. 347-353.

11. NEEDLEMAN, P. et E. M. Johnson fils. « Mechanism of tolerance development to organic nitrates », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 184, n° 3, 1973, p. 709-715.
12. PARKER, J. O. « Nitrate therapy in stable angina pectoris », *N Engl J Med*, vol. 316, n° 26, 1987, p. 1635-1642.
13. PARKER, J. O. « Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina », *JACC*, vol. 13, n° 4, 1989, p. 794-795.
14. PARKER, J. O. et H.-L. Fung. « Transdermal nitroglycerin in angina pectoris », *Am J Cardiol*, vol. 54, 1984, p. 471-476.
15. SCHAER, D. H., L. A. Buff et R. J. Katz. « Sustained antianginal efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval », *Am J Cardiol*, vol. 61, 1988, p. 46-50.
16. SCHIAVONI, G, M. Mazzari, G. Lanza, A. Frustaci et F. Pennestri. « Evaluation of the efficacy and the length of action of a new preparation of slow-release nitroglycerin for percutaneous absorption (NITRO-DUR, Sigma-Tau) in angina pectoris caused by exercise », *Int J Clin Pharm Res*, vol. II, n° 4 (suppl. 1), 1982, p. 15-20.
17. SELLIER, P., P. Audouin, B. Payen, P. Corona et P. Maurice. « Therapeutic efficacy of transcutaneously absorbed nitroglycerin evaluated by exercise testing in angina pectoris », *Cardiovasc Rev Rep*, vol. 6, n° 1, 1985, p. 80, 85-88.
18. *Transdermal nitroglycerin cooperative study*. Données en dossier, Schering Canada inc., Pointe-Claire (Québec).
19. WEBER, S., E. Rey, C. Pipeau, G. Lutfalla, M.-O. Richard, D. El-Assaf, G. Olive et M. Degeorges. « Influence of aspirin on the hemodynamic effects of sublingual nitroglycerin », *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 5, 1983, p. 874-877.