

MONOGRAPHIE

TRINIPATCH 0,2

TRINIPATCH 0,4

TRINIPATCH 0,6

(Système de libération transdermique de nitroglycérine)

Taux constant de libération *in vivo* de 0,2, 0,4 et 0,6 mg/heure

Antiangineux

Laboratoires Paladin inc.
100 Boul. Alexis Nihon, bureau 600
St-Laurent (Québec)
H4M 2P2

Date de préparation :
Le 13 janvier 2009
Date de révision :

Version : 8.1

TRINIPATCH est une marque déposée de Lavipharm Laboratories Inc.

N° de contrôle : 126823

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	23

TRINIPATCH 0,2

Taux constant de libération *in vivo* de 0,2 mg/heure, 7 cm²

TRINIPATCH 0,4

Taux constant de libération *in vivo* de 0,4 mg/heure, 14 cm²

TRINIPATCH 0,6

Taux constant de libération *in vivo* de 0,6 mg/heure, 21 cm²

(Système de libération transdermique de nitroglycérine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / titrage	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Dermique	Système de libération transdermique Timbre cutané 0.2 mg/hr, 7 cm ² Timbre cutané 0.4 mg/hr, 14 cm ² Timbre cutané 0.6 mg/hr, 21 cm ²	Aucun

DESCRIPTION

Le système de libération transdermique TRINIPATCH (nitroglycérine) est un timbre plat conçue pour libérer de la nitroglycérine de façon continue et contrôlée à travers la peau intacte. Le taux de libération de la nitroglycérine est directement proportionnel à la surface du timbre appliqué; un cm² du timbre appliqué libère environ 0,03 mg de nitroglycérine par heure. Par conséquent, les timbres mesurant 7, 14 ou 21 cm² libèrent environ respectivement 0,2, 0,4 ou 0,6 mg de nitroglycérine par heure.

La nitroglycérine qui reste dans le timbre sert de réservoir et n'est pas libérée au cours d'un emploi normal. Lorsque par exemple un timbre est appliqué durant 12 heures, il libère environ 10 % de son contenu initial en nitroglycérine.

Le timbre TRINIPATCH se compose de trois couches :

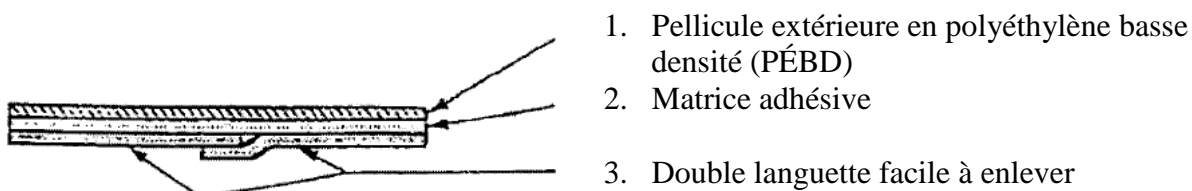
- 1) une mince pellicule extérieure, occlusive, en polyéthylène basse densité (PÉBD)

- 2) une matrice adhésive en acrylique contenant le principe actif;
- 3) une double languette protectrice siliconée en polyester facile à enlever.

Avant l'emploi, la languette protectrice détachable est retirée de la surface adhésive.

Coupe transversale du dispositif.

Vue latérale



INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

TRINIPATCH (nitroglycérine) utilisé selon un schéma posologique intermittent (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE) est indiqué dans la prévention des crises d'angine chez le patient souffrant d'angor stable associée à une maladie coronarienne. On peut l'employer en association avec d'autres agents antiangineux comme les bêta-bloquants et/ou les antagonistes calciques, ou les deux.

TRINIPATCH n'est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d'angine de poitrine. On doit utiliser à cette fin les préparations de nitroglycérine à administration sublinguale.

CONTRE-INDICATIONS

- 1) Hypersensibilité connue à la nitroglycérine et aux nitrates organiques apparentés.
- 2) Hypersensibilité connue ou soupçonnée aux composants du timbre.
- 3) Défaillance circulatoire aiguë accompagnée d'hypotension prononcée (état de choc et collapsus circulatoire).
- 4) Hypotension orthostatique.
- 5) Insuffisance myocardique consécutive à une occlusion vasculaire (p. ex., en présence de sténose aortique ou mitrale, ou de péricardite constrictive).
- 6) Augmentation de la pression intracrânienne.
- 7) Augmentation de la pression intra-oculaire.

- 8) Anémie grave.
- 9) L'utilisation concomitante de TRINIPATCH (nitroglycérine) avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), comme VIAGRA[®] (sildénafil) CIALIS[®] (tadalafil) et LEVITRA[®] (vardénafil), que ce soit régulièrement ou occasionnellement, est absolument contre-indiquée, car les inhibiteurs de PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de TRINIPATCH ce qui peut entraîner une hypotension grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par la nitroglycérine s'accompagne parfois de céphalées quotidiennes. La survenue de ces céphalées peut être un marqueur de l'activité du médicament. Le patient doit résister à la tentation de les prévenir en modifiant le schéma posologique de son traitement à la nitroglycérine, puisque la disparition des céphalées peut être associée à une perte simultanée de l'efficacité antiangineuse.

Après un usage normal, le timbre transdermique renferme une quantité résiduelle de nitroglycérine suffisante pour constituer un risque potentiel pour les enfants et les animaux domestiques.

Cardiovasculaire

TRINIPATCH doit être retiré avant une cardioversion ou une défibrillation électrique synchronisée, ainsi qu'avant une diathermie.

On n'a établi ni les avantages ni l'innocuité de la nitroglycérine par voie transdermique en présence d'un infarctus aigu du myocarde ou d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients angineux. Par conséquent, si le médecin décide d'utiliser TRINIPATCH dans ces cas-là, il faut le faire sous surveillance clinique ou hémodynamique attentive afin d'éviter les effets potentiellement dangereux d'une hypotension et d'une tachycardie provoquées par ce médicament.

Les céphalées ou les symptômes d'hypotension, tels que faiblesse ou étourdissements, qui peuvent se manifester surtout lorsque le patient passe subitement de la position couchée à la position debout, peuvent nécessiter une réduction de la dose ou l'interruption du traitement.

Il faut administrer avec prudence la nitroglycérine au patient prédisposé à l'hypotension ou qui est susceptible d'en souffrir. Il faut donc user de prudence en cas d'hypovolémie à la suite d'un traitement aux diurétiques ou lorsque la pression systolique est basse (c.-à-d. inférieure à 90 mm Hg). Une bradycardie paradoxale et une aggravation de l'angine peuvent accompagner l'hypotension induite par la nitroglycérine.

Le traitement aux nitrates peut aggraver l'angine due à une cardiomyopathie hypertrophique.

Dépendance/tolérance

Chez les travailleurs de l'industrie exposés de manière chronique à des doses indéterminées (vraisemblablement élevées) de nitroglycérine, on observe un phénomène manifeste de tolérance. De plus, ces travailleurs présentent une dépendance physique à la nitroglycérine puisque, lors de la suppression temporaire de l'exposition à la nitroglycérine, ils ont souffert de douleurs thoraciques, d'infarctus aigus du myocarde et même de mort subite. Lors d'essais cliniques menés chez des patients angineux, le sevrage des nitrates a provoqué le déclenchement de crises d'angine et a également causé des effets hémodynamiques de rebond, ceci peu après le sevrage. On n'a pas entièrement élucidé l'importance de ces observations sur l'utilisation clinique courante de la nitroglycérine. Cependant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler une aggravation éventuelle des symptômes d'angine durant les intervalles sans médicament.

Une tolérance à la nitroglycérine et une tolérance croisée aux autres nitrates ou nitrites sont possibles (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). La prise concomitante d'autres nitrates à action prolongée doit être évitée parce qu'elle peut compromettre l'intégrité de l'intervalle sans médicament. Avec l'apparition de la tolérance aux dispositifs transdermiques de nitroglycérine, il se peut qu'on observe les effets de la nitroglycérine sublinguale sur la tolérance à l'effort, cependant ces effets sont quelque peu diminués.

Respiratoires

Des précautions sont de mise en présence d'une hypoxémie artérielle due à une anémie (voir CONTRE-INDICATIONS), car la biotransformation de la nitroglycérine est réduite dans ces cas-là. De même, la prudence est requise chez le patient souffrant d'hypoxémie et de déséquilibre du rapport ventilation/perfusion consécutifs à une maladie pulmonaire ou à une cardiopathie ischémique. Le patient souffrant d'angine, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cérébrale présente fréquemment des anomalies des voies aériennes de petit calibre (surtout une hypoxie alvéolaire). Dans ces cas-là, il se produit une vasoconstriction pulmonaire visant à déplacer le flux sanguin des régions d'hypoxie alvéolaire vers des régions pulmonaires mieux ventilées. Or, du fait de sa puissante action vasodilatatrice, la nitroglycérine peut supprimer cette vasoconstriction protectrice et accroître ainsi la perfusion sanguine dans les territoires pulmonaires insuffisamment ventilés, causant une accentuation du déséquilibre du rapport ventilation/perfusion sanguine et abaissant d'avantage la pression partielle artérielle d'oxygène.

Neurologique

Le traitement par la nitroglycérine peut être associé à des étourdissements au lever, surtout immédiatement après le passage de la position couchée ou assise à la station debout. Cet effet peut se manifester plus souvent chez le patient ayant consommé de l'alcool.

Le patient peut éprouver de la faiblesse ou des étourdissements, ou les deux, ce qui risque d'amoinrir sa capacité de réaction lorsqu'il conduit ou fait fonctionner une machine, particulièrement lors de l'initiation du traitement.

Effets sur la fonction hématologique

De rares cas de méthémoglobinémie importante sur le plan clinique ont été rapportés aux doses courantes de nitroglycérine. La formation de méthémoglobine est liée à la dose, cependant en présence d'anomalies génétiques de l'hémoglobine favorisant la formation de méthémoglobine, des doses courantes de nitrates organiques peuvent entraîner la formation de méthémoglobine en concentrations nocives. La majorité des laboratoires cliniques fournissent des taux de méthémoglobine. La présence de signes d'une libération insuffisante d'oxygène malgré un débit cardiaque et une pression partielle artérielle d'oxygène adéquats doit faire soupçonner ce diagnostic. Le sang méthémoglobinémique est décrit traditionnellement comme étant de couleur brun chocolat, sans changement de couleur lorsqu'il est exposé à l'air. En cas de méthémoglobinémie, il peut être nécessaire d'administrer par voie intraveineuse du bleu de méthylène (solution à 1 %) à raison de 1 à 2 mg/kg.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur les effets sur la reproduction animale n'a été menée avec la nitroglycérine. On ignore si cette substance peut avoir des effets foetotoxiques lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. On ne doit donc utiliser TRINIPATCH durant la grossesse que si ses avantages potentiels justifient le risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si la nitroglycérine passe dans le lait maternel. Il faut donc évaluer les bénéfices du traitement pour la mère au regard des risques pour l'enfant.

Pédiatrie: On n'a établi ni l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez l'enfant.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

La céphalée, parfois grave, est l'effet secondaire le plus fréquemment signalé. Elle peut être récurrente à chaque administration quotidienne de nitroglycérine, surtout à une posologie élevée. On peut traiter ce symptôme à l'aide d'un analgésique léger. Si l'analgésique est inefficace, on doit réduire la posologie de la nitroglycérine ou cesser le traitement. Des épisodes transitoires de sensation d'étourdissement, qui sont occasionnellement liés aux variations de la pression sanguine, peuvent également survenir. L'hypotension n'est pas fréquente, mais chez certains patients, elle peut être assez grave pour justifier un arrêt du traitement.

Des rougeurs cutanées, accompagnées ou non d'une légère sensation locale de démangeaison ou de brûlure, de même qu'une dermatite de contact allergique peuvent quelquefois se manifester. La rougeur cutanée parfois observée lors du retrait du timbre transdermique disparaît habituellement en quelques heures. Pour prévenir l'irritation locale, on doit changer régulièrement le site d'application du timbre transdermique.

Les réactions indésirables moins fréquentes comprennent : étourdissements, sensation d'évanouissement, rougeurs congestives du visage et hypotension orthostatique qui peut être

associée à une tachycardie réflexe. Des manifestations comme la syncope, l'angor accéléré et une hypertension de rebond ont aussi été signalées, mais elles sont peu fréquentes. Des nausées et des vomissements ont été observés dans de rares cas.

Réactions indésirables du médicament signalées après la commercialisation du produit

La réaction indésirable signalée le plus souvent après la mise en marché est une réaction cutanée localisée (érythème local, prurit, éruption). Les autres réactions indésirables signalées rarement après la mise en marché sont les suivantes :

Ophthalmique : Vision trouble

Rénale : Insuffisance rénale aiguë

Cutanée : Prurit, eczéma et éruption au site d'application

Cardiovasculaire : hypotension, hypotension orthostatique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interaction médicamenteuses grave

L'utilisation concomitante de TRINIPATCH (nitroglycérine) avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), comme VIAGRA[®] (sildénafil) CIALIS[®] (tadalafil) et LEVITRA[®] (vardénafil), que ce soit régulièrement ou occasionnellement, est absolument contre-indiquée, car les inhibiteurs de PDE5 amplifient les effets vasodilatateurs de TRINIPATCH ce qui peut entraîner une hypotension grave.

Interactions médicamenteuses

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Nitroglycérine TTS	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5)	T	↑ Effet hypotenseur	Cela peut entraîner une hypotension potentiellement mortelle, avec une syncope ou un infarctus du myocarde et le décès.
Inhibiteurs calciques	T	↑ Effet hypotenseur	Des cas d'hypotension orthostatique symptomatique prononcée ont été signalés lors de l'administration concomitante d'antagonistes calciques et de nitrates organiques. Une réduction de la posologie de l'une ou l'autre de ces catégories d'agents thérapeutiques peut donc être nécessaire.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	T	↑ Effet hypotenseur	Renforce l'influence de la nitroglycérine sur la réduction de la tension artérielle. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.
Bêta-bloquants	T	↑ Effet hypotenseur	Renforce l'influence de la nitroglycérine sur la réduction de la tension artérielle. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.
Diurétiques	T	↑ Effet hypotenseur	Renforce l'influence de la nitroglycérine sur la réduction de la tension artérielle. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.
Antidépresseurs tricycliques	T	↑ Effet hypotenseur	Renforce l'influence de la nitroglycérine sur la réduction de la tension artérielle. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.
Principaux tranquillisants	T	↑ Effet hypotenseur	Renforce l'influence de la nitroglycérine sur la réduction de la tension artérielle. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.
Dihydroergotamine	T	↑ Biodisponibilité de la dihydroergotamine	Une attention spéciale doit être accordée aux patients présentant une coronaropathie, car la dihydroergotamine s'oppose à l'effet de la nitroglycérine, ce qui peut entraîner une vasoconstriction coronarienne.
Acide acétylsalicylique (ASA) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	↓ Réponse thérapeutique	L'ingestion d'acide acétylsalicylique et d'AINS peut réduire la réponse thérapeutique aux nitrates et à la nitroglycérine. Les effets vasodilatateurs et hémodynamiques de la nitroglycérine peuvent être altérés par l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et d'AINS.
Héparine	T	↓ Efficacité de l'héparine	L'utilisation de la nitroglycérine peut réduire l'effet de l'héparine. L'effet de l'héparine devrait être vérifié régulièrement lorsque ces deux agents sont utilisés ensemble. La dose des deux agents pourrait nécessiter un ajustement.

T = Théorique

Interactions entre les aliments et le médicament

L'alcool peut augmenter la sensibilité aux effets hypotenseurs des nitrates.

Interactions entre les examens de laboratoire et le médicament

L'interaction avec les examens de laboratoire n'a pas été établie.

Interactions entre les herbes médicinales et le médicament

L'interaction avec les herbes médicinales n'a pas été établie.

Interactions entre le mode de vie et le médicament

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Les étourdissements, la fatigue et l'hypotension orthostatique peuvent affecter la vitesse de réaction du patient et nuire à sa capacité de manœuvrer les machines et les automobiles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie :

Prévention de la tolérance

Bien que certaines études cliniques contrôlées comprenant des tests de tolérance à l'effort aient démontré que l'efficacité du médicament est maintenue si les timbres transdermiques sont appliqués de manière continue, la majorité d'entre elles ont révélé l'apparition d'une tolérance (c. -à-d. une perte complète d'effet) dès le premier jour de traitement. L'augmentation de la posologie, même à des doses beaucoup plus élevées que celles administrées d'ordinaire, n'a pas permis d'éviter l'apparition de la tolérance. La tolérance s'est manifestée même lors de l'administration de façon continue de doses supérieures à 4 mg/heure. Ces doses dépassent largement la dose efficace de 0,2 à 0,8 mg/heure administrée selon un schéma intermittent.

L'efficacité des nitrates organiques est rétablie dès que les nitrates sont absents de l'organisme pendant une certaine période de temps. On peut prévenir ou atténuer la tolérance par l'adoption d'un schéma posologique intermittent. En dépit du fait que l'on n'ait pas déterminé l'intervalle minimal sans médicament, les essais cliniques ont démontré que le schéma posologique approprié pour les timbres transdermiques de nitroglycérine doit prévoir une période d'application de 12 à 14 heures/jour suivie d'un intervalle sans médicament de 10 à 12 heures/jour. L'intervalle sans médicament doit coïncider avec la période durant laquelle l'angine est le moins susceptible de se manifester (en principe la nuit). Durant cet intervalle, le patient doit être surveillé attentivement afin de déceler tout signe d'aggravation de l'angine de poitrine. Un ajustement de la médication concomitante peut s'avérer nécessaire.

Plusieurs études ont démontré que lorsque la nitroglycérine est administrée selon un schéma posologique intermittent, des doses de l'ordre de 0,4 à 0,8 mg/h ont augmenté la capacité à l'effort pendant des périodes allant jusqu'à 8 heures, avec une tendance à l'augmentation de la capacité à l'effort pendant 12 heures. Un essai clinique contrôlé suggère que l'administration intermittente des nitrates peut être associée à une diminution de la tolérance à l'effort vers la fin de l'intervalle sans médicament comparativement au placebo. On n'a pas établi la pertinence de cette observation sur le plan clinique, mais il faut prendre en considération une augmentation possible de la fréquence ou la gravité de l'angine au cours de l'intervalle sans médicament.

La dose de TRINIPATCH doit être réévaluée périodiquement afin d'assurer un contrôle prolongé de l'angine.

Dose recommandée et ajustement posologique

Le schéma posologique journalier se fonde sur un traitement intermittent pour empêcher l'apparition d'une tolérance à la nitroglycérine. La dose optimale doit être déterminée en fonction de la réponse clinique, des réactions indésirables et des effets du traitement sur la tension artérielle.

La dose initiale consiste en un timbre transdermique de TRINIPATCH 0,2 (7 cm²) que l'on applique en général le matin. Si la dose de 0,2 mg/heure (7 cm²) est bien tolérée, on peut l'augmenter, si nécessaire, à 0,4 mg/heure (14 cm²). La dose maximale est de 0,8 mg/heure.

Administration :

TRINIPATCH peut être appliqué à n'importe quel endroit du corps, sauf aux extrémités distales. De nombreux patients préfèrent cependant l'appliquer sur la poitrine. On doit choisir un site différent à chaque application.

La peau au site d'application doit être propre, sèche et de préférence glabre. Si la pilosité risque de gêner l'adhérence du dispositif transdermique ou son retrait, on peut couper les poils avant l'application. Éviter d'appliquer le dispositif transdermique aux endroits où la peau est égratignée ou irritée.

SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage de nitroglycérine peut donner lieu aux réactions suivantes : hypotension grave, céphalée pulsatile persistante, vertige, palpitations, troubles visuels, rougeurs cutanées et transpiration (la peau devenant par la suite froide et cyanotique), anorexie, nausées et vomissements (peuvent être accompagnés de coliques et même de diarrhée sanglante), syncope (surtout lorsque le patient est debout), méthémoglobinémie avec cyanose, hyperpnée, dyspnée et respiration lente, ralentissement du pouls (dicrote et intermittent), bloc cardiaque et bradycardie, augmentation de la pression intracrânienne accompagnée de symptômes cérébraux de fièvre,

confusion et coma qui peut être suivi de paralysie, de convulsions cloniques et de décès par collapsus circulatoire.

Traitement

Faire allonger le patient comme pour le traitement de l'état de choc et le garder confortablement au chaud. Retirer TRINIPATCH.

Les mouvements passifs des extrémités peuvent favoriser le retour veineux. Donner de l'oxygène et pratiquer la respiration artificielle au besoin.

La perfusion intraveineuse de solution saline normale ou d'un liquide semblable peut également être nécessaire pour obtenir une expansion suffisante du volume central. Cependant, chez le patient présentant une maladie rénale ou une insuffisance cardiaque congestive, le traitement entraînant une expansion du volume central comporte des risques. Le traitement d'un surdosage de nitroglycérine chez ce patient peut être délicat et difficile à suivre, et la surveillance par implant peut être requise dans ce cas-là.

L'épinéphrine ne permet pas de supprimer les symptômes graves d'hypotension associés au surdosage. Elle est donc contre-indiquée dans cette situation, de même que les substances apparentées.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action pharmacologique de la nitroglycérine consiste en une décontraction de la musculature vasculaire lisse qui entraîne une vasodilatation périphérique, à la fois des artères et des veines, mais avec une prédominance sur le système veineux. La dilatation des vaisseaux postcapillaires, notamment des grosses veines, favorise l'accumulation périphérique du sang et diminue le retour veineux, entraînant ainsi une réduction de la pression télédiastolique ventriculaire gauche (précharge). La décontraction artériolaire a pour effet d'abaisser la résistance vasculaire générale et la pression artérielle (postcharge). On observe également une vasodilatation des artères coronaires. On ne connaît toutefois pas exactement l'importance relative de la diminution de la précharge, de la réduction de la postcharge et de la vasodilatation coronarienne.

Pharmacodynamique

Le système de libération transdermique TRINIPATCH semble causer une redistribution du flux sanguin coronarien dans l'endocarde. La nitroglycérine permet d'améliorer l'équilibre entre l'apport et la demande en oxygène, tout en éliminant spontanément et complètement les symptômes d'une crise d'angor.

La réponse aux produits de nitrate peut différer d'un patient à l'autre, alors que l'absorption de la nitroglycérine provenant du système peut varier entre les sujets.

Après l'application du système transdermique TRINIPATCH sur la peau, l'absorption constante, continue et prolongée de l'ingrédient actif (nitroglycérine) débute, ce qui entraîne une action diastolique veineuse prolongée. L'action débute de 30 à 60 minutes après l'application de TRINIPATCH et dure environ 24 heures.

Pharmacocinétique

Absorption

Lorsque TRINIPATCH est appliqué sur la peau, la nitroglycérine est absorbée directement dans la circulation générale. La substance active peut ainsi atteindre les organes cibles avant d'être inactivée par le foie. L'absorption de la nitroglycérine par voie transdermique s'effectue de façon continue et bien contrôlée. Les études de biodisponibilité menées chez des volontaires sains ont montré que la quantité de nitroglycérine libérée (5 ou 10 mg/24 heures) représente le taux de libération moyen de nitroglycérine provenant du système et la quantité disponible pour absorption.

Distribution

Le volume de distribution de la nitroglycérine est de 3 L/kg environ, et la nitroglycérine est éliminée de ce volume à des vitesses extrêmement rapides donnant lieu à une demi-vie sérique d'environ 3 minutes. Les taux sériques thérapeutiques ne sont pas encore établis. À des concentrations plasmatiques de 50 à 500 ng/mL, la nitroglycérine se lie aux protéines plasmatiques à environ 60 %, tandis que les 1,2- et 1,3-dinitroglycérols se lient à environ 60 % et 30 % respectivement.

Les vitesses de clairance observées (atteignant près de 1 L/kg/min) dépassent largement le débit sanguin hépatique, les sites connus du métabolisme extrahépatique comprennent les globules rouges et les parois vasculaires.

Chez des volontaires sains, l'application de dispositifs à différentes doses (dispositifs de 2 x 7 cm², de 1 x 14 cm², ou de 1 x 21 cm²) a donné des concentrations plasmatiques de nitroglycérine uniformes et proportionnelles à la dose, c.-à-d. dépendantes de la surface de libération du médicament. Ces taux demeurent constants tant que le timbre reste en contact avec la peau (les observations ont été limitées à 24 heures). Une fois le timbre enlevé, les concentrations plasmatiques étaient maintenues pendant environ 30 minutes. Comme le taux de libération de la nitroglycérine est directement proportionnel à la surface du dispositif appliqué, deux timbres de 0,4 mg (ou un timbre de 0,2 mg et un de 0,6 mg) peuvent être utilisés au lieu du timbre de 0,8 mg.

Métabolisme

La nitroglycérine est rapidement métabolisée, principalement par une réductase hépatique, et transformée en métabolites nitrés du glycérol et en nitrates inorganiques. Deux métabolites actifs principaux, le 1,2- et le 1,3-dinitroglycérol, qui sont des produits de l'hydrolyse, semblent

posséder des propriétés vasodilatatrices moins puissantes que la nitroglycérine, mais leur demi-vie plasmatique est plus longue. Les dinitrates sont à leur tour métabolisés en mononitrates (biologiquement inactifs du point de vue cardiovasculaire), puis finalement en glycérol et en anhydride carbonique. Après son absorption gastro-intestinale, la nitroglycérine subit une inactivation importante de premier passage hépatique.

Excrétion

Les dérivés métaboliques de la nitroglycérine sont excrétés dans l'urine.

Populations et affections particulières

Enfants : On n'a établi ni l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez l'enfant.

Personnes âgées : Aucune information spéciale n'est disponible quant à l'utilisation de TRINIPATCH chez les personnes âgées. Cependant, aucune preuve n'indique que la posologie devrait être adaptée chez ces patients.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservation : à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C)

Chaque timbre transdermique est présenté dans une enveloppe individuelle scellée. Le timbre doit être conservé dans son enveloppe. Conserver TRINIPATCH hors de la portée des enfants et des animaux domestiques avant et après son utilisation.

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Ne pas réfrigérer.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition et description

Le système de libération transdermique TRINIPATCH est un timbre plat, conçue pour libérer de la nitroglycérine de façon continue et contrôlée à travers la peau intacte. Le taux de libération de la nitroglycérine est directement proportionnel à la surface du dispositif appliqué; un cm² du dispositif appliqué libère environ 0,03 mg de nitroglycérine par heure. La nitroglycérine qui reste dans le dispositif sert de source d'énergie thermodynamique assurant le maintien de la libération du médicament à un taux constant.

Le produit médicamenteux est contenu dans un timbre transdermique avec matrice, constitué de trois couches minces stratifiées :

- a) une mince pellicule extérieure, occlusive, en polyéthylène basse densité (PÉBD)

- b) une matrice adhésive en acrylique contenant le principe actif;
- c) une double languette protectrice siliconée en polyester facile à enlever.

Les ingrédients non médicinaux comprennent le monooléate de sorbitan et Duro Tak 87-2196.

Présentation

Un timbre transdermique TRINIPATCH 0,2 (7 cm²) contient 22,4 mg de nitroglycérine et libère environ 0,2 mg de substance active par heure.

Un timbre transdermique TRINIPATCH 0,4 (14 cm²) contient 44,8 mg de nitroglycérine et libère environ 0,4 mg de substance active par heure.

Un timbre transdermique TRINIPATCH 0,6 (21 cm²) contient 67,2 mg de nitroglycérine et libère environ 0,6 mg de substance active par heure.

Offert en boîte de 30 et de 100 timbres.

Chaque timbre transdermique est présenté individuellement dans une enveloppe scellée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

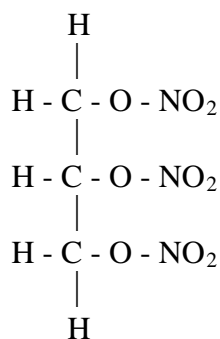
Dénomination commune :

nitroglycérine

Dénomination chimique :

trinitrate de 1,2,3-propanetriol

Formule développée :



Formule chimique :

C₃H₅N₃O₉

Masse moléculaire :

227.9

Propriétés physico-chimiques :

facilement soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle et le chloroforme; soluble dans le méthanol; légèrement soluble dans l'eau

ESSAIS CLINIQUES

Comparaison de la biodisponibilité

Une étude comparative de la biodisponibilité a été menée chez des volontaires sains. On a mesuré et comparé la vitesse et l'ampleur de l'absorption de la nitroglycérine et de ses métabolites, 1,2- et 1,3-dinitroglycérine, après l'application d'un seul dispositif TRINIPATCH (0,4 mg/h) et de Transderm Nitropatch (0,4 mg/h).

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Comparaison des données sur la biodisponibilité -TRINIPATCH
(TRINIPATCH)
(dispositif transdermique de nitroglycérine à 0,4 mg/h)

NITROGLYCÉRINE

Paramètre	Substance étudiée	Substance de comparaison	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _(0→12) (pg/h/mL ⁻¹)	2 302,88	2 160,33	107
ASC _(0→14) (pg/h/mL ⁻¹)	2 774,70	2 577,49	108
C _{max} (pg/mL ⁻¹)	376,97	355,69	106
T _{max} (h)*	10,03 (64 %)	7,87 (64 %)	
T _{1/2} (h)*	18,76 (16 %)	19,35 (53 %)	

1,2 DINITROGLYCÉRINE

Paramètre	Substance étudiée	Substance de comparaison	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _(0→12) (pg/h/mL ⁻¹)	29,46	26,36	113
ASC _(0→14) (pg/h/mL ⁻¹)	35,18	31,09	114
C _{max} (pg/mL ⁻¹)	3,25	2,87	114
T _{max} (h)*	9,33 (45 %)	11,07 (63 %)	
T _{1/2} (h)*	43,79 (18 %)	46,38 (19 %)	

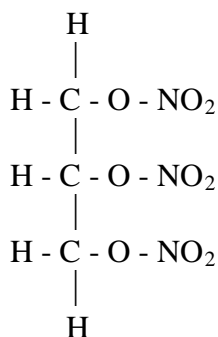
1,3 DINITROGLYCÉRINE

Paramètre	Substance étudiée	Substance de comparaison	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _(0 →12) (pg/h/mL ⁻¹)	4,43	4,58	98
ASC _(0 →14) (pg/h/mL ⁻¹)	5,30	5,41	99
C _{max} (pg/mL ⁻¹)	0,49	0,50	99
T _{max} (h)*	9,40 (46 %)	9,57 (62 %)	
T _{1/2} (h)*	55,04 (24 %)	61,60 (30 %)	

*Moyennes arithmétiques (CV %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voici la formule développée de la nitroglycérine (trinitrate de 1,2,3-propanetriol) :



La décontraction de la musculature lisse est le principal effet pharmacologique de la nitroglycérine. L'efficacité thérapeutique dépend des actions de cette substance sur la musculature lisse vasculaire.

On observe une vasodilatation dose-dépendante des voies artérielles et veineuses, celle-ci étant toutefois plus marquée dans le dernier cas. La dilatation des veines capacitives (favorisant l'accumulation locale de sang veineux en quantité anormale) entraîne une diminution du retour veineux, du volume ventriculaire télédiastolique et de la précharge.

En outre, l'effet vasodilatateur sur les résistances vasculaires tend à réduire la pression systolique, la tension de la paroi systolique ventriculaire gauche et la postcharge. Ces effets se combinent pour diminuer les besoins en oxygène du myocarde.

Métabolisme

La nitroglycérine est rapidement métabolisée dans le foie par une réductase des nitrates organiques glutathion-dépendante. En outre, les études sur les érythrocytes humains *in vitro* ont montré que les érythrocytes sont aussi un site de biotransformation de la nitroglycérine par un processus enzymatique sulphydryl-dépendant et par une interaction avec l'hémoglobine réduite. La quantité d'hémoglobine réduite dans les érythrocytes humains semble jouer un rôle majeur dans leur activité métabolique. Il faut donc user de prudence dans les cas d'anémie. On a constaté au cours d'études menées sur des animaux que les tissus vasculaires extrahépatiques (veine fémorale, veine cave inférieure et aorte) jouent également un rôle important dans le métabolisme de la nitroglycérine. Cette observation concorde avec l'importante clairance générale notée avec les nitrates. On a aussi montré *in vitro* que la biotransformation de la nitroglycérine se produit en même temps que la décontraction de la musculature lisse vasculaire, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle la biotransformation de la nitroglycérine intervient dans le mécanisme de la vasodilatation induite par la nitroglycérine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

On a trouvé que la dose létale de nitroglycérine par voie intraveineuse était de 83,5 mg/kg chez le cobaye, tandis que chez le lapin, la DL₅₀ par voie intraveineuse était de 43 mg/kg. Chez le lapin, le cobaye, le rat et le chat, la dose létale consécutive à l'administration par voie intramusculaire variait entre 150 et 500 mg/kg. Par voie orale, des doses de 80 à 100 mg/kg ont été létales chez le cobaye et le rat. Les signes et symptômes de toxicité comprennent la méthémoglobinémie et le collapsus circulatoire entraînant des convulsions et la mort.

Toxicité subaiguë :

Chez le chat, l'administration sous-cutanée de nitroglycérine à une dose faible de 0,1 mg/kg par jour pendant 40 jours a produit une anémie et une dégénérescence grasseuse du foie. Des doses quotidiennes élevées allant jusqu'à 7,5 ou 15 mg/kg ont été administrées à des chats par voie sous-cutanée pendant 50 jours. Deux chats sont morts après avoir reçu 10 et 20 doses respectivement. Les survivants ont présenté une jaunisse et une albuminurie, et on a constaté à l'autopsie des hémorragies du cervelet, du coeur, du foie et de la rate.

Études de la reproduction

Une étude de reproduction chez le rat, portant sur trois générations a mis en évidence des effets indésirables sur la fertilité dans le groupe recevant une dose élevée (363 et 434 mg/kg/jour dans la ration alimentaire des mâles et femelles respectivement). Ces effets ont été occasionnés par la diminution de la prise alimentaire et le mauvais état nutritionnel qui en a résulté, ainsi que par la baisse de la prise de poids corporel chez la femelle et de la spermatogenèse (accompagnée par une augmentation du tissu interstitiel) chez le mâle. Malgré une baisse du nombre d'animaux par portée, du poids à la naissance, des indices de la lactation et du poids des animaux à peine sevrés, et une hausse de la mortalité des nouveau-nés, aucun effet tératogène particulier n'a été induit par la nitroglycérine.

Carcinogénèse

Pendant 2 ans, des rats ont reçu des doses élevées de nitroglycérine dans leur ration alimentaire (363 mg/kg/jour chez les mâles et 434 mg/kg/jour chez les femelles). On a noté une incidence de 67 % des carcinomes hépatocellulaires ou des nodules néoplasiques, ou des deux, et une incidence de 50 % environ des tumeurs des cellules interstitielles des testicules. Chez des rats ayant reçu des doses moyennes de 31,5 mg/kg/jour (mâles) et de 38,1 mg/kg/jour (femelles), l'incidence des carcinomes hépatocellulaires ou des nodules néoplasiques, ou des deux, était d'environ 11 % comparativement à 2 % chez les rats témoins. Des souris ayant reçu 1 022 mg/kg/jour (mâles) ou 1 058 mg/kg/jour (femelles) n'ont présenté aucune tumeur liée au traitement pendant la même période.

Mutagenèse

On n'a constaté aucun effet mutagène manifeste induit par la nitroglycérine au cours d'analyses cytogénétiques de cellules de la moelle osseuse et du rein de chiens (ayant reçu jusqu'à 25 mg/kg sous forme de capsules pendant un an) et de rats ayant reçu de la nitroglycérine pendant 2 ans (jusqu'à 363 mg/kg/jour chez les mâles et 434 mg/kg/jour chez les femelles) et au cours d'études sur les mutations dominantes létales chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. AGABITI ROSEI, E., M. L. MUIESAN, G. POLLAVINI, E. BICHISAO et G. MUIESAN. « The treatment of angina pectoris with nitroglycerin plasters, A multicenter study involving 6 986 patients », *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, vol. 25 suppl. 10, 1987, p. 572-81.
2. BRIDGMAN, K. M., M. CARR et A. B. TATTERSALL. « Post-marketing surveillance of the TRANSDERM-NITRO patch in general practice », *J Int Med Res*, vol. 12, 1984, p. 40-45.
3. CERRI, B., F. GRASSO, M. CEFIS et G. POLLAVINI. « Comparative evaluation of the effect of two doses of NITRODERM TTS on exercise-related parameters in patients with angina pectoris », *Eur Heart J*, vol. 5, 1984, p. 710-15.
4. COHN, P. F. et R. GORLIN. « Physiologic and clinical actions of nitroglycerin », *Med Clin North Am*, vol. 58, 1974, p. 407-15.
5. COWAN, J. C. « Nitrate tolerance », *Int J Card*, vol. 12, 1986, p. 1-19.
6. 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. 271-75.
7. DeMOTS, H. et P. GLASSER. « Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina », *J Am Coll Cardiol*, vol. 13, suppl. 4, 1989, p. 786-93.
8. DICKSTEIN, K. et H. KNUTSEN. « A double-blind multiple crossover trial evaluating a transdermal nitroglycerin system vs placebo », *Eur Heart J*, vol. 6, suppl. 1, 1985, p. 50-56.
9. FLAHERTY, J. T. « Transdermal nitroglycerin: Is intermittent therapy the answer to tolerance? », *Practical Cardiology*, vol. 13, suppl. 11, 1987, p. 49-61.
10. GEORGOPOULOS, A. J., A. MARKIS et H. GEORGIADIS. « Therapeutic efficacy of a new transdermal system containing nitroglycerin in patients with angina pectoris », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 22, 1982, p. 481-85.
11. HUNTER, K. W. et R. MAHAPATRA. « Short-term and chronic effects of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris », *Drug Develop Res*, vol. 9, 1986, p. 219-24.
12. IMHOF, P. R., P. MUELLER, A. J. GEORGOPOULOS et B. GARNIER. « NITRODERM TTS versus oral isosorbide dinitrate: A double-blind trial in patients with angina pectoris », *Acta Ther*, vol. 11, 1985, p. 155-70.
13. LUKE, R., N. SHARPE et R. COXON. « Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: Efficacy of intermittent application », *J Am Coll Cardiol*, vol. 10, suppl. 3, 1987, p. 642-46.

14. MIDTBO, K. « A comparative study of transdermal nitroglycerin versus placebo in the treatment of stable angina pectoris » DANS : Busmann W.D. et A. Zanchetti, éd. *Transdermal Nitroglycerin Therapy. Proc Internat Symp, Dusseldorf, 11 juillet 1984* durant le IXth Eur Congr of Cardiol, Hans Huber Publishers, Berne, 1985, p. 35-41.
15. MUIESAN, G., E. AGABITI-ROSEI, L. MUIESAN, *et al.* « A multicenter trial of transdermal nitroglycerin in exercise-induced angina: Individual antianginal response after repeated administration », *Am Heart J*, vol. 112, suppl. 1, 1986, 233-38.
16. MULLER, P., P. R. IMHOF. F. BURKART, L.-C. CHU et A. GÉRARDIN. « Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 22, 1982, p. 473-80.
17. PARKER, J. O. « Nitrate therapy in stable angina pectoris », *N Engl J Med*, vol. 316, suppl. 26, 1987, p. 1 635-42.
18. PARKER, J. O. « Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina », *J Am Coll Cardiol*, vol. 13, suppl. 4, 1989, p. 794-95.
19. RIESS, W., S., BRECHBUHLER, P. FANKHAUSER, *et al.* « The pharmacokinetics of nitroglycerin, with particular reference to NITRODERM-TTS », DANS : Busmann, W. D. et A. Zanchetti, éditeurs. *Transdermal nitroglycerin therapy. Proc Internat Symp. Dusseldorf, 11 juillet 1984* durant le IX Eur Cong Cardiol, Hans Huber Publishers, Berne 1985, p. 9-21.
20. SCARDI, S., F. PIVOTTI, F. FONDA, *et al.* « Effect of a new transdermal therapeutic system containing nitroglycerin on exercise capacity in patients with angina pectoris », *Am Heart J*, vol. 110, suppl. 3, 1985, p. 546-51.
21. 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. 46-501.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TRINIPATCH 0,2

TRINIPATCH 0,4

TRINIPATCH 0,6

(Système de libération transdermique de nitroglycérine)

Ce feuillet est la partie III d'une « Monographie » divisée en trois parties qui a été publiée lors de l'approbation de TRINIPATCH à la vente au Canada. Il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne vous indiquera pas tout au sujet de TRINIPATCH. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert TRINIPATCH?

Votre médecin vous a prescrit TRINIPATCH afin de réduire la fréquence et la gravité de vos crises douloureuses d'angine (douleurs thoraciques). Ce feuillet vous donne des renseignements sur TRINIPATCH et son mode d'emploi. Veillez le lire attentivement.

Comment agit TRINIPATCH?

Appliqué sur la peau, TRINIPATCH libère à une vitesse constante de petites quantités de nitroglycérine qui passent directement dans la circulation sanguine, à travers la peau. TRINIPATCH produit une décontraction et une dilatation des vaisseaux sanguins et augmente ainsi l'apport de sang et d'oxygène au cœur. TRINIPATCH contribue ainsi à prévenir d'autres crises douloureuses d'angine (douleurs thoraciques). Toutefois, comme la libération de nitroglycérine à partir des timbres cutanés de TRINIPATCH est lente, TRINIPATCH ne peut pas soulager une crise d'angine déjà commencée.

La dose de TRINIPATCH que vous devez recevoir dépend des besoins de votre organisme. Respectez scrupuleusement la posologie prescrite par votre médecin et informez-le si, malgré le traitement, vous continuez à ressentir des crises de douleurs angineuses.

TRINIPATCH est conçu comme unité de traitement et **le timbre transdermique ne doit pas être coupé.**

Qui ne devrait pas commencer de traitement avec TRINIPATCH?

Avant d'utiliser TRINIPATCH, vous et votre médecin devez connaître certains renseignements.

Avant d'employer TRINIPATCH, vous devez informer votre médecin si vous avez déjà eu :

- des réactions anormales ou allergiques aux nitrates ou aux nitrites;
- une mauvaise circulation accompagné d'une pression artérielle très basse
- augmentation de la pression intracrânienne (état que votre médecin pourra vous expliquer)
- si vous avez récemment été victime d'une crise cardiaque ou souffert d'une autre maladie cardiaque grave, un accident cérébrovasculaire, un traumatisme à la tête;
- un rétrécissement des valves cardiaques
- des problèmes vasculaires autre que l'angine de poitrine
- une anémie grave
- une maladie pulmonaire

Pour aider votre médecin à décider si vous pouvez utiliser TRINIPATCH et les précautions que vous devez prendre pendant son emploi, vous devez dire à votre médecin :

- si vous allaitez ou si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant le traitement par TRINIPATCH
- si vous prenez d'autres médicaments ou remèdes. Certains médicaments peuvent modifier les effets de TRINIPATCH. Le cas échéant, dites-le à votre médecin.
- si vous utilisez des médicaments pour traiter les problèmes de dysfonction érectile tel que les inhibiteurs d'une enzyme appelée la phosphodiesterase 5 (PDE5), incluant le VIAGRA^{MD} (citrate de sildénafil), le CIALIS (tadalafil) et le LEVITRA (vardenafil). Le fait de prendre ces deux groupes de médicaments en association peut provoquer une baisse de tension artérielle grave, une perte de conscience, une crise cardiaque, voire la mort.

Quel est l'ingrédient actif de TRINIPATCH?

L'ingrédient actif de TRINIPATCH est la nitroglycérine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux?

Monooléate de sorbitan et DuroTak 87-2196.

Quelle est la présentation de TRINIPATCH?

TRINIPATCH est disponible en 3 timbres cutanés de différentes doses.

TRINIPATCH 0,2

Taux constant de libération de 0,2 mg/heure, 7 cm²

TRINIPATCH 0,4

Taux constant de libération de 0,4 mg/heure, 14 cm²

TRINIPATCH 0,6

Taux constant de libération de 0,6 mg/heure, 21 cm²

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin **aussitôt que possible** si vous notez l'un ou l'autre des signes suivants :

- angine (douleurs thoraciques), surtout lorsque vous ne portez pas de timbre transdermique (patch);
- lèvres, ongles ou paumes des mains de couleur gris bleu
- étourdissements ou évanouissements;
- sensation de pression dans la tête;
- essoufflement;
- fatigue ou faiblesse inhabituelles;
- battements cardiaques faibles ou anormalement rapides.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous utilisez TRINIPATCH (nitroglycérine), vous ne devez pas prendre de médicaments pour traiter une dysfonction érectile faisant partie du groupe de produits appelé les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) et comprenant VIAGRA® (sildénafil), CIALIS® (tadalafil) et LEVITRA® (vardenafil). Une telle combinaison peut entraîner une baisse de la pression artérielle grave, une perte de conscience, une crise cardiaque, voire la mort.

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Le timbre transdermique TRINIPATCH libérant de la nitroglycérine est facile à utiliser. Il se compose d'un fond clair en plastique et d'un adhésif particulier qui maintient le timbre fermement en place. L'adhésif en contact direct avec la peau contient la nitroglycérine active.

Suivez les étapes ci-dessous pour une utilisation appropriée du timbre TRINIPATCH.

1. Choix du site d'application

Pour l'application du dispositif transdermique, choisissez l'endroit qui vous convient le mieux, SAUF la partie inférieure des jambes (en bas des genoux) ou les avant-bras. De nombreux patients préfèrent l'appliquer sur la poitrine. Le site d'application doit être propre, sec et glabre (dépourvu de poils). Si la pilosité risque de gêner l'adhérence du dispositif transdermique ou son retrait, on peut couper les poils, mais non les raser. Évitez de mettre le timbre là où la peau se plisse. Évitez les endroits qui comportent une coupure ou sont irrités. N'appliquez PAS le dispositif immédiatement après avoir pris une douche ou un bain. Il est préférable d'attendre que votre peau soit tout à fait sèche.

Vous devez changer de site d'application chaque jour et attendre quelques jours avant d'appliquer de nouveau le timbre à un endroit déjà utilisé. Afin de vous aider à vous rappeler de changer de site d'application du timbre régulièrement, vous préférez sans doute utiliser le même endroit de votre corps à un jour particulier de la semaine comme dans l'exemple suivant (figure 1).

Dimanche	1	Jeudi	5
Lundi	2	Vendredi	6
Mardi	3	Samedi	7
Mercredi	4	Dimanche	1
		Lundi	2 etc.

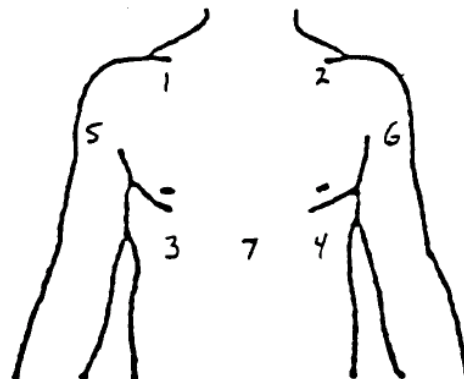


Figure 1

2. Préparer la peau

Pour assurer une bonne adhérence du timbre TRINIPATCH, la peau doit être propre et sèche et n'être enduite ni de crème, lotion, huile ou poudre. Au cas où la présence de poils pourrait gêner l'adhérence du timbre ou son retrait, on peut les couper – ne pas les raser, ce qui pourrait irriter la peau.

3. Retirer le timbre de son enveloppe

Chaque timbre TRINIPATCH est scellé individuellement dans une enveloppe protectrice. Pour le retirer de l'enveloppe, déchirez celle-ci à l'endroit marqué par l'encoche. Ne pas utiliser de ciseaux car vous pourriez faire une incision dans le timbre.



Figure 2

Veillez à tenir le dispositif de façon à ce que la double languette soit face à vous.

(Figure 3)

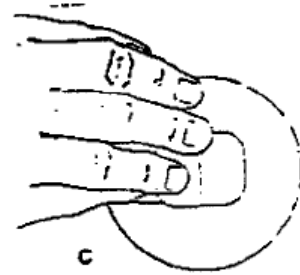
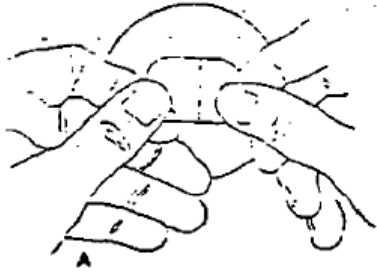


Figure 3

4. Identifier le timbre et enlever la pellicule plastique protectrice:

Une pellicule en plastique recouvre le côté adhésif (collant) du timbre pendant sa conservation, et doit-être enlevée et jetée avant l'application.

Enlevez un coté de la languette, découvrant ainsi la partie adhésive du timbre (figure 4).

Évitez de toucher l'adhésif. Si votre timbre vous est appliqué par quelqu'un d'autre, il/elle devra prendre les mêmes précautions et éviter de toucher la surface adhésive.

Pliez doucement le timbre (patch) en deux et étendre la partie adhésive (collante) du timbre sur le site d'application. Jetez la pellicule plastique.

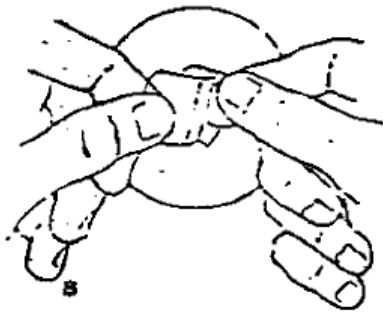


Figure 4

5. Application du timbre

Appliquez le timbre le coté adhésif (exposé) du timbre (patch) à l'endroit que vous avez choisi, en vous rappelant que la peau doit être propre et sèche, et n'être enduite ni de crème, de lotion, d'huile ou de poudre.

Pressez fermement en appuyant avec le creux de la main pendant dix à vingt secondes, puis passez un doigt sur le pourtour du timbre en appuyant. Une fois que le timbre est en place, évitez de tirer pour voir s'il colle bien.



6. Quand et comment enlever le timbre (patch)?

Vous devez changer le timbre selon le schéma posologique que vous a prescrit votre médecin. Il est important de respecter la période de retrait (sans patch) recommandée par votre médecin. Si par hasard vous oubliez de changer votre timbre au moment voulu, vous le changerez dès que possible, en continuant à suivre votre schéma posologique habituel.

Au moment recommandé par votre médecin, retirez le timbre. Vous pouvez l'enlever en décollant le bord, puis en tirant le timbre transdermique. Vous pouvez essuyer doucement le site d'application à l'aide d'un mouchoir en papier sec. Ne lavez pas le site d'application et n'y appliquez pas de lotions ou crèmes jusqu'à ce que la peau redevienne normale, soit pendant 2 à 3 heures.

Chaque timbre ou patch ne peut être appliqué qu'une seule fois. Les timbres transdermiques usagés doivent être pliés en deux du côté adhésif et jetés hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

7. Si TRINIPATCH se décolle

L'adhérence du timbre n'est pas compromise au contact de l'eau (p. ex., lorsque vous prenez un bain ou une douche, ou que vous vous baignez dans une piscine) ni lorsque vous vous livrez à des activités physiques. Dans l'éventualité peu probable où un timbre transdermique se détache, jetez-le et mettez-en un autre à un autre endroit. Vous continuerez ensuite à suivre votre schéma posologique habituel.

EFFETS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Comme tout autre médicament, TRINIPATCH peut, en plus de ses effets favorables, provoquer aussi des réactions indésirables. Vous devez donc être au courant de ces effets indésirables afin de pouvoir, le cas échéant, les signaler immédiatement à votre médecin au cas où ils se produiraient.

Au début de votre traitement, il est possible que vous éprouviez des maux de tête. Il s'agit là d'un effet fréquent. Au besoin, vous pouvez prendre un analgésique léger. Toutefois, si les maux de tête persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin. Des rougeurs du visage peuvent également survenir. En outre, TRINIPATCH peut abaisser la pression artérielle et provoquer ainsi des étourdissements, une sensation de tête légère ou d'évanouissement, surtout lorsque vous vous levez rapidement après avoir été allongé ou assis. Dans ces cas-là, pour atténuer cet effet, vous devez vous lever lentement. Si vous éprouvez des étourdissements, vous devez vous asseoir ou vous allonger. Vous risquez davantage d'éprouver des maux de tête, des étourdissements ou une sensation de tête légère si vous buvez de l'alcool ou restez debout pendant de longues périodes, ou si le temps est chaud. Durant votre traitement par TRINIPATCH, vous devez limiter votre consommation d'alcool. Soyez plus prudent lorsque vous faites de l'exercice, restez debout pendant un certain temps ou conduisez, ou lorsque le temps est chaud.

Dans certains cas, TRINIPATCH peut occasionner de légères démangeaisons au site d'application et une rougeur après son retrait. La rougeur disparaît habituellement après quelques heures. Vous pouvez appliquer une crème légère, si nécessaire. Il est aussi important de choisir un site différent à chaque application.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien §
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Effets fréquents			
<i>Réactions d'hypersensibilité.</i> Éruption ou rougeur cutanées	✓		
Effets peu fréquents	<i>Hypotension</i> Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop basse		✓
	Étourdissements (excessifs) ou collapsus		✓
	Sensation de pression cérébrale excessive		✓
	Difficulté respiratoire		✓
	Fatigue inhabituelle ou faiblesse	✓	
	Évanouissement ou battements du cœur anormalement rapides		✓

§ Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin afin qu'on vous prodigue promptement les soins médicaux appropriés.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TRINIPATCH, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

TRINIPATCH doit être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Le timbre transdermique doit toujours être conservé dans son enveloppe scellée.

Il faut entreposer TRINIPATCH dans un endroit hors de la portée des enfants avant son utilisation et au moment de jeter le patch usagé. Si votre timbre colle à la peau d'un enfant ou d'une autre personne, retirez-le immédiatement et contactez immédiatement un médecin.

CE QUE VOUS DEVEZ TOUJOURS VOUS RAPPELER

Votre médecin vous a prescrit TRINIPATCH après avoir fait une évaluation soigneuse de vos besoins médicaux. Vous utiliserez donc ce médicament uniquement selon ses prescriptions et ne devez pas le donner à personne d'autre étant donné que les besoins peuvent être différents d'une personne à une autre. Si vous avez d'autres questions à ce sujet, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Rappelez-vous de garder TRINIPATCH ainsi que tout médicament dans un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des informations sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous suspectez que vous avez eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada par :

téléphone, au numéro sans frais : 1 866 234-2345

télécopie, au numéro sans frais : 1 866 678-6789

Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier normal :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité

et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Laboratoires Paladin inc., au 1-888-867-7426.

Ce feuillet a été préparé par :

Laboratoires Paladin inc.

100 Boul. Alexis Nihon, bureau 600

St-Laurent (Québec) H4M 2P2

Révisé le 13 janvier 2009

TRINIPATCH est une marque déposée de Lavipharm Laboratories