

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPINITRIL 5 mg/24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un dispositif transdermique contient 15,70 mg/6,38 cm² de trinitrine et délivre 5 mg de trinitrine par 24 heures (0,2 mg/h).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif rond, jaune clair et transparent, sur lequel est imprimé le code d'identification (NR5) et recouvert d'un feuillet de protection carré aluminisé et siliconé sur ses deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif de la crise d'angor, utilisable seul ou en association avec d'autres traitements anti-angineux.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Différents dosages d'EPINITRIL sont disponibles.

Le traitement est initié habituellement avec un dispositif EPINITRIL 5 mg/24 heures appliqué sur la peau, une fois par jour. EPINITRIL 5 mg/24 heures délivre 0,2 mg/heure de trinitrine.

La dose doit être adaptée individuellement au cours du traitement pour obtenir un effet thérapeutique optimal.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 mg de trinitrine.

EPINITRIL s'administre de façon discontinue, avec un intervalle libre quotidien sans trinitrine afin d'éviter le développement d'une tolérance aux dérivés nitrés. Cet intervalle libre doit correspondre à une période pendant laquelle le patient ne présente pas de crise. L'horaire de prise du traitement anti-angineux associé (bêta-bloquant et/ou inhibiteur calcique) doit être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.

L'intervalle libre sans trinitrine doit être observé pendant 8 à 12 heures.

Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le développement d'une tolérance aux dérivés nitrés est un phénomène bien établi. Une prescription adaptée respectant un intervalle libre assure l'efficacité thérapeutique des dérivés nitrés.

Les patients souffrant d'angor nocturne tireront profit d'un traitement la nuit, suivi d'un intervalle libre le jour. Chez ces patients, un traitement anti-angineux associé pourra être nécessaire

pendant la journée.

Les patients souffrant d'angor sévère peuvent également requérir un traitement anti-angineux associé pendant l'intervalle libre.

Chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez le sujet âgé, dans la mesure où aucune étude n'a été effectuée dans cette population.

Chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique

Dans la mesure où aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Population pédiatrique

EPINITRIL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Chaque dispositif transdermique EPINITRIL est contenu dans un sachet fermé. La face qui colle est recouverte d'un film protecteur qu'il faut retirer avant d'appliquer le dispositif transdermique. Le dispositif transdermique adhère facilement sur la peau et reste bien collé pendant un bain ou l'exercice physique.

Il est recommandé d'appliquer le dispositif transdermique EPINITRIL sur la peau du thorax ou sur la partie supérieure du bras côté externe, en un endroit dépourvu de rougeur ou d'irritation, et d'alterner les zones d'application. Les dispositifs transdermiques successifs ne doivent pas être appliqués sur la même zone de peau, jusqu'à ce que plusieurs jours se soient écoulés.

Si nécessaire, le rasage de la zone d'application pourra être réalisé. Les zones d'application formant des plis ou susceptibles de frottements lors des mouvements doivent être évités.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active et aux dérivés nitrés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance circulatoire aiguë associée à une hypotension importante (choc),
- Situations d'hypertension intracrânienne, y compris traumatisme crânien,
- Insuffisance cardiaque obstructive (par exemple, en présence d'une sténose mitrale ou aortique ou d'une péricardite constrictive).
- L'association avec les inhibiteurs de la Phosphodiesterase 5 (PDE5), tel que le sildénafil, est contre-indiquée car les inhibiteurs de la PDE5 augmentent l'action vasodilatatrice d'EPINITRIL, provoquant une hypotension sévère,
- Traitement concomitant par le riociguat, un activateur de la guanylate cyclase soluble,
- Hypotension sévère (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg),
- Hypovolémie sévère,
- Anémie sévère,

- ?dème pulmonaire toxique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

Comme pour tous les dérivés nitrés, lors du passage d'un traitement au long cours par EPINITRIL à un autre médicament, l'arrêt de la trinitrine doit être fait progressivement et un traitement de remplacement doit être introduit pendant la période d'arrêt de la trinitrine.

Le dispositif transdermique d'EPINITRIL doit être retiré avant l'application de tout champ magnétique ou électrique sur le corps pendant des procédures telles qu'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), une cardioversion ou une défibrillation par courant continu, ou un traitement diathermique.

En cas d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque aiguë récents, le traitement par EPINITRIL doit être débuté avec prudence, sous contrôle médical strict et/ou surveillance hémodynamique.

Le retrait du dispositif transdermique doit être considéré comme une partie intégrante de la prise en charge des patients présentant une hypotension importante.

EPINITRIL n'est pas le traitement des crises d'angor aiguës nécessitant un soulagement rapide, de l'angor instable ni de l'infarctus du myocarde.

Le dispositif transdermique doit être retiré en cas de collapsus ou d'état de choc.

Il est conseillé d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'atteinte de l'effet optimal : si la dose initiale utilisée est trop élevée, des maux de tête sévères ou une hypotension peuvent apparaître chez certains patients. La survenue de ces effets indésirables est plus rare lors du passage des dérivés nitrés de la forme injectable à la forme transdermique.

Une tolérance croisée avec d'autres dérivés nitrés est possible.

L'utilisation de produits pour usage topique, en particulier en cas de traitement prolongé, peut conduire à un phénomène de sensibilisation ; dans ce cas, le traitement doit être suspendu et un traitement plus adapté sera mis en place.

Une bradycardie paradoxale et une augmentation de la fréquence de l'angor peuvent survenir chez les patients présentant une hypotension induite par la trinitrine.

EPINITRIL doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients présentant un risque de glaucome à angle fermé.

Précautions d'emploi

Hypoxémie

Il convient d'être prudent chez les patients présentant une hypoxémie artérielle secondaire à une anémie sévère (y compris dans les formes induites par un déficit en G6PD) car la biotransformation de la trinitrine est réduite chez ces patients.

De même, il faut être prudent chez les patients présentant une hypoxémie et un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion dus à une maladie pulmonaire ou à une insuffisance cardiaque ischémique. Chez les patients ayant une hypoventilation alvéolaire, une vasoconstriction intra-pulmonaire se produit afin de dévier la perfusion des zones d'hypoxie alvéolaire vers des régions mieux ventilées du poumon (mécanisme d'Euler-Liljestrand).

Les patients souffrant d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, ou d'ischémie cérébrale présentent souvent des anomalies des petites voies aériennes (en particulier d'hypoxie alvéolaire). Dans ce cas, une vasoconstriction intra-pulmonaire se produit afin de dévier la perfusion des zones d'hypoxie alvéolaire vers des régions mieux ventilées du poumon. La trinitrine étant un vasodilatateur puissant, elle pourrait inverser cette vasoconstriction protectrice

et, par conséquent, se traduire par une perfusion accrue de zones mal ventilées, aggravant le déséquilibre ventilation/perfusion et entraînant une diminution supplémentaire de la pression artérielle partielle en oxygène.

Cardiomyopathie hypertrophique

Un traitement par dérivés nitrés peut aggraver l'angor causé par une cardiomyopathie hypertrophique.

Majoration de l'angor

La fréquence des crises d'angor au cours des périodes de retrait du dispositif transdermique peut augmenter. Dans ces cas, le recours à un traitement anti-angineux supplémentaire est souhaitable.

Tolérance à la trinitrine sublinguale

Lorsqu'une tolérance aux dispositifs transdermiques de trinitrine survient, l'effet de la trinitrine sublinguale sur la tolérance à l'effort peut être partiellement diminué.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

L'administration simultanée d'EPINITRIL et d'autres vasodilatateurs (ex inhibiteurs de la PDE-5 comme le sildénafil) potentialise l'effet hypotenseur d'EPINITRIL.

L'utilisation d'EPINITRIL avec le riociguat, un activateur de la guanylate cyclase soluble, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), l'utilisation concomitante pouvant provoquer une hypotension.

Associations à prendre en compte

L'administration simultanée d'EPINITRIL et d'inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, diurétiques, anti-hypertenseurs, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques et des principaux psychotropes peut potentialiser l'effet hypotenseur d'EPINITRIL. Il en est de même pour l'alcool.

L'administration simultanée d'EPINITRIL et de dihydroergotamine peut augmenter la biodisponibilité de la dihydroergotamine. Une attention particulière est requise chez les patients présentant une coronaropathie, car la dihydroergotamine s'oppose à l'effet de la trinitrine et peut induire une vasoconstriction coronaire.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf l'acide acétylsalicylique) peuvent diminuer la réponse thérapeutique à EPINITRIL.

L'administration simultanée d'EPINITRIL et d'amifostine ou d'acide acétylsalicylique peut potentialiser l'effet hypotenseur d'EPINITRIL.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Comme tout médicament, EPINITRIL ne doit pas être prescrit pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, sauf s'il y a des raisons impératives de l'utiliser. Le bénéfice pour la mère doit être évalué compte tenu du risque pour l'enfant.

Allaitement

Il y a peu d'informations sur le passage de la substance active dans le lait maternel chez la femme, comme chez l'animal. Lors de l'allaitement, les risques pour l'enfant ne peuvent pas être exclus.

La décision de continuer ou non l'allaitement ou de continuer ou non le traitement par EPINITRIL doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée sur l'effet d'EPINITRIL sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

EPINITRIL, en particulier en début de traitement ou lors des ajustements de doses, peut diminuer les facultés de réaction ou peut dans de rares cas provoquer une hypotension orthostatique et des vertiges (voire exceptionnellement une syncope lors d'un surdosage). Il est préférable pour les patients ayant éprouvé de tels effets de limiter la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables du médicament sont listés selon les classes de systèmes d'organes (SOC) du MedDRA. Pour chaque classe, les effets indésirables du médicament sont classés en fonction de leur fréquence, les plus fréquents apparaissant en premier. De plus, au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables du médicament sont classés par ordre de gravité décroissante. Enfin, la fréquence des effets indésirables est également donnée selon la classification CIOMS III : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), y compris les notifications isolées.

Système organe classe	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)
Affections du système nerveux central		Céphalées ¹			Sensations vertigineuses Syncope
Affections cardiaques				Tachycardie ²	
Affections vasculaires				Hypotension orthostatique Bouffées vasomotrices ²	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermite de contact		

Systeme organe classe	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Érythème au site d'application Prurit Brûlure Irritation ³		
Investigations				Augmentation de la fréquence cardiaque	

1 Comme tous les autres dérivés nitrés, EPINITRIL provoque fréquemment des céphalées dépendantes de la dose, dues à la vasodilatation cérébrale. Ces céphalées régressent souvent après quelques jours malgré le maintien du traitement. Si les céphalées persistent pendant le traitement intermittent, il convient de les traiter avec des antalgiques légers. En cas de céphalées ne répondant pas au traitement antalgique, il convient de réduire la posologie de la trinitrine ou d'arrêter le traitement.

2 Une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque peut être contrôlée, si nécessaire, en associant un bêta-bloquant.

3 Lors du retrait du dispositif transdermique, les légères rougeurs de la peau disparaissent habituellement en quelques heures. Le site d'application doit être changé régulièrement afin d'éviter toute irritation locale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'expérience post-AMM et proviennent de déclarations spontanées et de cas publiés. Ces effets ayant été rapportés volontairement par une population dont la taille n'est pas précisément définie, leur fréquence ne peut être estimée de manière fiable, d'où leur classement dans la catégorie « Fréquence indéterminée ».

- Affections cardiaques : palpitations.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash généralisé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Signes

Des doses élevées de trinitrine peuvent entraîner une hypotension sévère et une tachycardie réflexe ou un collapsus et une syncope. Une méthémoglobinémie a également été signalée

après un surdosage accidentel.

Prise en charge

L'effet nitré d'EPINITRIL peut être rapidement stoppé en retirant simplement le dispositif transdermique.

L'hypotension ou le collapsus peuvent être maîtrisés par l'élévation des jambes du patient ou, si nécessaire, leur bandage compressif.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vasodilatateurs utilisés en cardiologie, dérivés nitrés, code ATC : C01DA02.

Mécanisme d'action

La trinitrine, comme les autres dérivés nitrés organiques, est un puissant dilatateur des muscles lisses des vaisseaux.

L'effet sur le système veineux prédomine sur l'effet sur le système artériel, entraînant une diminution de la précharge ventriculaire. La résistance vasculaire générale est relativement peu affectée, la fréquence cardiaque inchangée ou légèrement augmentée et la résistance vasculaire pulmonaire systématiquement diminuée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La trinitrine est rapidement hydrolysée par les enzymes hépatiques, qui jouent un rôle important dans sa biodisponibilité. Le pic plasmatique de trinitrine après administration sublinguale est observé dans les 4 minutes et la demi-vie est de 1 à 3 minutes.

Les systèmes transdermiques permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique, d'assurer une absorption progressive de la trinitrine et d'obtenir ainsi un effet prophylactique.

La biodisponibilité systémique de la trinitrine est de l'ordre de 75% à 90% après application du dispositif transdermique. Le principe actif et ses deux métabolites le 1,2-GDN (1,2-glycéryl dinitrate) et le 1,3-GDN (1,3-glycéryl dinitrate) sont détectés dans le plasma 30 à 60 minutes après application du dispositif ; les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont constantes entre la 2ème et la 24ème heure ; aucune substance n'est détectable dans le plasma 1 heure après le retrait du dispositif. Après application d'un dispositif transdermique EPINITRIL 5 mg/24 h, les concentrations plasmatiques moyennes de trinitrine, de 1,2-GDN et de 1,3-GDN sont respectivement d'environ 105, 859 et 134 pg/ml pour EPINITRIL 5 mg/24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

La trinitrine est un dérivé nitré organique utilisé en clinique depuis de nombreuses années sous différentes formes galéniques, avec une documentation scientifique importante. Les études de tolérance locale réalisées chez le lapin ont montré une bonne tolérance du dispositif transdermique après administrations unique et répétée. Le dispositif transdermique n'a montré aucun potentiel de sensibilisation chez le cobaye.

Chez l'animal, les tests réalisés sur les excipients formant la matrice adhésive ont montré leur bonne tolérance cutanée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Matrice adhésive

Copolymère acrylate-vinylacétate (Durotak 387-2516), hydroabietyl phtalate (Cellolyn 21 E), polymère de butyltitanate.

Support de l'adhésif

Polypropylène laqué.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement primaire

La face adhésive du dispositif transdermique est recouverte par un feuillet de protection carré aluminisé et siliconé sur ses deux faces, qui est enlevé avant application ; chaque dispositif est contenu dans un sachet hermétique en Surlyn (matériau thermoscellable Aluminium/Polyéthylène/Papier).

Conditionnement secondaire

Etui en carton contenant 15 ou 30 dispositifs transdermiques.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Déchirer le sachet au niveau du bord prédécoupé (ne pas utiliser de ciseaux, afin de ne pas endommager le dispositif) et en extraire le dispositif. Le dispositif doit être utilisé immédiatement après ouverture du sachet.

Tenir le dispositif, au niveau de la languette prédétachable. Retirer l'autre partie du feuillet protecteur et la jeter.

Ne pas toucher la partie adhésive du dispositif. Appliquer le dispositif en tenant la partie encore couverte par le feuillet de protection. Retirer la partie restante du feuillet de protection et appuyer fermement sur toute la surface du dispositif pendant environ 10 secondes. Passer le doigt sur les bords afin d'assurer une adhésivité optimale.

Se laver les mains avant et après l'application d'EPINITRIL.

Après utilisation, le dispositif transdermique devra être replié côté adhésif à l'intérieur et jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BOUCHARA-RECORDATI

IMMEUBLE LE WILSON

70 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE

92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 358 987 8 4 : dispositif transdermique en sachet (Papier/PE/Aluminium/SURLYN) ; boîte de 15.
- 34009 358 988 4 5 : dispositif transdermique en sachet (Papier/PE/Aluminium/SURLYN) ; boîte de 30.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.