ANSM - Mis à jour le : 22/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATISPRAY 0,15 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Solution alcoolique de trinitrine à 4 pour cent..... 0,00458 ml

Quantité correspondant à trinitrine..... 0,15000 mg

Pour une dose de 0,05 ml.

Excipient(s) à effet notoire : éthanol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation buccale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Angor

- Traitement curatif de la crise d'angor.
- Traitement préventif à très court terme (ou précritique) de la crise d'angor.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Angor

- *Traitement curatif*: en cas de crise, la posologie est d'une pulvérisation à renouveler une ou deux fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste. Si la prise doit être renouvelée, il conseillé au patient de s'asseoir et de rester assis pendant une dizaine de minutes après la deuxième administration.

- *Traitement préventif*: une pulvérisation dans les 2 ou 3 minutes qui précèdent une circonstance susceptible de déclencher une crise d'angor (effort physique, brusque exposition au froid, rapport sexuel ou toute autre occasion de crise).

- Dans les cas suivants, utiliser de préférence le dosage faible:
    - premier traitement par un dérivé nitré,
    - traitement vaso-dilatateur et/ou antihypertenseur associé,
    - prescription à un sujet âgé.

Mode d'administration

- Voie sublinguale.
- La pulvérisation doit être faite sous la langue, c'est ainsi que le produit actif passe le plus rapidement dans le sang.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE:

- état de choc, hypotension sévère,
- en **association au sildénafil** (voir rubrique 4.5 et 4.4 Mises en garde):
    - Chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
    - En cas de traitement par sildénafil, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.
    - De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas, de s'abstenir de tout traitement nitré.
    - D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

Ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE en cas de:

- cardiomyopathie obstructive,
- infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë, sauf en cas de signe d'insuffisance ventriculaire gauche,
- hypertension intra-crânienne,
- allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

Association de dérivés nitrés au sildénafil

L'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (voir rubriques 4.5 et 4.3).

Précautions d'emploi

Les substances vaso-dilatatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez le sujet âgé.

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

Associations contre-indiquées

+ Sildénafil

Risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trinitrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation de la trinitrine est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.

4.8. Effets indésirables

- Céphalées dose-dépendantes.

- Hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vaso-dilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou

exceptionnellement de syncopes.

- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).
- Rares sensations de brûlure sur la zone de pulvérisation.

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

En cas d'absorption massive, le plus souvent accidentelle, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VASODILATATEUR UTILISE EN CARDIOLOGIE/DERIVE NITRE code ATC : C01DA02

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes:

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la pré-charge cardiaque;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie;
- une action antispastique au niveau coronaire;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et post-charge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pulvérisation sublinguale de NATISPRAY assure une absorption instantanée de la trinitrine. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moins de cinq minutes et diminue de 50 pour cent en 3 à 4 minutes.

Distribution

Dans le plasma, la trinitrine est présente sous forme libre et liée aux protéines. Elle est distribuée au niveau du cœur, du tissu adipeux et des organes principaux. Elle est métabolisée en dérivés dinitrés et mononitrés.

Élimination

L'élimination de la trinitrine et de ses métabolites se fait par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool, arôme menthe (solution d'huiles essentielles de menthe partiellement déterpenées), éther monoéthylique de diéthylèneglycol (TRANSCUTOL).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

13,5 ml (200 doses) en flacon (aluminium verni) avec pompe doseuse munie d'un bouton poussoir (polypropylène).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pulvériser sur la muqueuse buccale, sous la langue, sans inhaler.

Tenir le flacon verticalement avec le pulvérisateur en haut. Mettre l'embout du pulvérisateur le près possible de la bouche.

Avant la première utilisation, il faut actionner 5 fois la pompe pour l'amorcer. Il peut être nécessaire d'effectuer une première puisée d'amorçage après quelques heures sans utilisation.

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

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

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

- 34009 329 369 8 4: 1 flacon(s) aluminium verni de 200 dose(s) avec pompe(s) doseuse(s).

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