ANSM - Mis à jour le : 23/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NITRIDERM TTS 10 mg/24 h, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trinitrine sur lactose..... 500 mg

Pour un dispositif transdermique de 20 cm^2.

Un dispositif transdermique à 10 mg/24h contient 50 mg de trinitrine et libère 10 mg de trinitrine par 24 h.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif de la crise d'angor.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

NITRIDERM TTS n’est pas destiné au soulagement immédiat des crises aiguës d’angine de poitrine qui doivent être traitées avec des dérivés nitrés d’action rapide.

Posologie

Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique (atténuation de l’effet thérapeutique), bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue. Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise, habituellement la nuit. La durée recommandée de l’intervalle libre est de 8 à12h.

L'horaire des prises du traitement antiangineux associé (ß bloquant et/ou antagoniste calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.

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.

Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue.

Les horaires d'application et de retrait du dispositif transdermique doivent figurer clairement sur l'ordonnance.

La réponse aux dérivés nitrés varie d'un patient à l'autre et la dose efficace la plus basse doit être prescrite en début de traitement.

Le schéma thérapeutique est le suivant: mise en place d'un dispositif par jour, en commençant par le dispositif le moins dosé 5 mg/24 h par jour soit 0,2 mg par heure.

En cas d'efficacité insuffisante, la posologie sera augmentée à un dispositif transdermique 10 mg/24 h par jour soit 0,4 mg par heure, puis si nécessaire à un dispositif transdermique 15 mg/24 h par jour, soit 0,6 mg par heure.

Population pédiatrique

NITRIDERM TTS n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

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.

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.

Mode d'administration

Le dispositif doit être collé sur la peau en un endroit sain, sec et propre où la pilosité est rare (paroi latérale du thorax par exemple). Pour une bonne adhésivité, il est utile de bien appliquer le dispositif en pressant une dizaine de secondes avec la paume de la main.

Après la durée d'application prescrite, retirer et jeter le dispositif utilisé, puis prendre soin d'appliquer le nouveau dispositif à un autre endroit. Ne recoller un dispositif au même endroit qu'après plusieurs jours, pour éviter les phénomènes d'irritation locale.

En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau dispositif (à un autre endroit).

Ne pas couper les dispositifs.

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 aigue 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).

- Hypotension sévère (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg).
- Hypovolémie sévère.
- Anémie sévère.
- Œdème pulmonaire toxique.
- En association avec un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (voir rubriques 4.4 et 4.5) :
    - chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
    - en cas de traitement par un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, 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 d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (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 à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Comme pour tous les dérivés nitrés, lors du passage d'un traitement au long cours par NITRIDERM TTS 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 de NITRIDERM TTS 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 NITRIDERM TTS 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.

NITRIDERM TTS n'est pas le traitement des crises d'angor aiguës, 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 apparaitre 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.

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

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

Association de dérivés nitrés à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 :

L'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 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 4.3 et 4.5).

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.

Il n'est pas logique d'associer la trinitrine avec la molsidomine ou le nicorandil dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

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

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil)

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

Associations à prendre en compte

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Comme tout médicament, NITRIDERM TTS doit être utilisé avec précaution pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre.

Allaitement

Il y a peu d'informations sur le passage de la substance active dans le lait maternel. 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 NITRIDERM TTS 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 de NITRIDERM TTS sur la fertilité.

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

NITRIDERM TTS, 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 (≥ 1/1000, 1/100), rare (≥ 1/10000, 1/1000), très rare (1/10000) y compris les notifications isolées.

Système organe classe	**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)**
Affections du système nerveux central		Céphalées[1]	Sensation de tête légère		Vertiges Syncopes
Affections cardiaques				Tachycardie[2]	

Affections vasculaires			Hypotension othostatique Bouffées vasomotrices[2]
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Eczéma de contact	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Erythème au site d'application Prurit Brûlure Irritation[3]	
Investigations			Augmentation de la fréquence cardiaque

1) Comme les autres dérivés nitrés, NITRIDERM TTS 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 un traitement intermittent, il convient de les traiter avec des analgésiques 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 bêtabloquant.

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 ». Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables du médicament sont présentés par ordre de gravite décroissante.

- 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 tachycarde réflexe ou un collapsus et une syncope. Une méthémoglobinémie a également été signalée après un surdosage accidentel.

Prise en charge

L'effet nitré de NITRIDERM TTS peut être rapidement stoppé en retirant simplement le dispositif transdermique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vasodilatateur utilisé en cardiologie, code ATC : C01DA02

Mécanisme d'action

La trinitrine provoque une relaxation des muscles lisses. Sur le plan vasculaire, cet effet s'exerce en premier lieu sur les veines systémiques et, dans une moindre mesure, sur les artères coronaires.

Dans l'angine de poitrine, le mécanisme d'action de la trinitrine repose sur une augmentation de la capacitance veineuse (stockage veineux) entraînant une baisse du retour sanguin au cœur. Ce phénomène provoque une diminution de la pression télédiastolique ventriculaire gauche (précharge) et donc du volume de remplissage; il en résulte une réduction des besoins myocardiques en oxygène au repos et surtout à l'effort, d'où une amélioration de la capacité d'effort.

Par une dilatation sélective des gros vaisseaux épicardiques, le médicament entraîne une redistribution de la circulation coronarienne vers les zones sous- endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie.

La trinitrine présente également une action antispastique au niveau coronaire.

En fonction de la dose, la trinitrine dilate le lit vasculaire artériolaire, et diminue ainsi la résistance vasculaire systémique (postcharge) et la tension pariétale systolique ventriculaire gauche, ce qui réduit la consommation d'oxygène du myocarde.

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

Ce dispositif permet le passage transdermique à vitesse constante de la trinitrine directement dans la circulation sanguine.

Absorption

Après une application unique de NITRIDERM TTS, la concentration plasmatique de trinitrine atteint un plateau en 2 heures, qui est maintenu pendant toute la durée d'application recommandée, malgré la demi-vie très courte de la trinitrine. La hauteur de plateau est directement proportionnelle à la surface du dispositif diffusant le produit. Des concentrations plasmatiques identiques sont atteintes, que le dispositif soit appliqué sur la peau du bras, dans la région du bassin ou sur le thorax.

Après retrait de ce dispositif, la concentration plasmatique s'abaisse rapidement pour devenir négligeable en 2 heures.

Il n'y a pas d'accumulation même lors d'applications répétées.

NITRIDERM TTS délivrant la trinitrine par voie transdermique directement dans la circulation sanguine et évitant les variations de l'absorption intestinale et le métabolisme hépatique au

premier passage, permet l'utilisation de doses de trinitrine plus faibles pour obtenir des concentrations plasmatiques de trinitrine plus constantes qu'avec les formes classiques.

Distribution

Entre 61% et 64% de la trinitrine se lie aux protéines plasmatiques. Cette fraction est de 23% pour le 1,2- dinitrate de glycérol et de 11% pour le 1,3- dinitrate de glycérol.

Biotransformation

La trinitrine est rapidement convertie en métabolites mononitrés et dinitrés (1,2-dinitrate de glycerol et 1,3-dinitrate de glycerol), pour finalement donner du monoxyde d'azote (NO) ou une substance apparentée.

Élimination

La trinitrine est éliminée par les reins sous forme de métabolites mononitrés et dinitrés, de glucuronoconjugués et de glycérol. La demi-vie d'élimination de la trinitrine est de 10 minutes, de 30-60 minutes pour le 1,2- dinitrate de glycérol et de 5-6 minutes pour le mononitrate de glycérol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Les tests standards de mutagénicité ont donné des résultats contradictoires in vitro. Les cultures cellulaires et les études menées in vivo n'ont pas montré d'activité mutagène de la trinitrine ; son utilisation est donc considérée comme dépourvue de potentiel génotoxique aux doses habituellement recommandées chez l'Homme.

Carcinogénicité

Des études de toxicité alimentaire réalisées chez les rongeurs ont mené à la conclusion que la trinitrine n'avait pas d'effet carcinogène significatif aux doses habituellement recommandées chez l'Homme.

Toxicité de la reproduction

Les études de tératogénicité menées chez l'animal avec des dispositifs transdermiques de trinitrine n'ont pas été réalisées. Au cours d'études classiques de reproduction réalisées chez le Rat et le Lapin, la trinitrine a été administrée par voie topique (sous forme de pommade), intrapéritonéale, intraveineuse et orale. Aucun potentiel tératogène de la trinitrine n'a été observé chez ces animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu du réservoir:

Huile de silicone 360, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200).

Membrane extérieure de protection:

- polyéthylène téréphtalate couleur chair (couche externe).
- aluminium.

- copolymère d’éthylène vinylacétate (couche interne).

Membrane contrôlant la libération:
Copolymère d'éthylène vinylacétate.
Couche adhésive:
Adhésif siliconé.
Feuille de protection à enlever avant usage:
Chlorure de polyvinyle (PVC).

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.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif transdermique en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 15 ou 30.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout dispositif, utilisé ou non, doit être tenu hors de portée des enfants.

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 327 839 7 7: Dispositif transdermique en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 15.
- 34009 328 305 6 5: Dispositif transdermique en sachet (Papier/PE/AIuminium). Boite de 30.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.