

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 juin 2018

*trinitrine***EPINITRIL 5 mg/24h, dispositif transdermique**

B/15 (CIP : 34009 358 987 8 4)

B/30 (CIP : 34009 358 988 4 5)

EPINITRIL 10 mg/24h, dispositif transdermique

B/15 (CIP : 34009 358 989 0 6)

B/30 (CIP : 34009 358 990 9 5)

EPINITRIL 15 mg/24h, dispositif transdermique

B/15 (CIP : 34009 358 991 5 6)

B/30 (CIP : 34009 358 992 1 7)

Laboratoire BOUCHARA-RECORDATI

Code ATC	C01DA02 (Dérivés nitrés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement préventif de la crise d'angor, utilisable seul ou en association avec d'autres traitements angineux ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21 mai 2002 Rectificatifs d'AMM du 02/11/2016 et 23/02/2017 (cf. Chapitre 04.2 Tolérance et Annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2018 C Système cardiovasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01D Vasodilatateurs en cardiologie C01DA Dérivés nitrés C01DA02 trinitrine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 26/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 17/04/2013, la Commission a considéré que le SMR des spécialités EPINITRIL restait important dans l'indication de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2011 au 30/04/2012). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 02/11/2016 et du 23/02/2017) et ont concerné les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions médicamenteuses », « Grossesse et allaitement » et « Effets indésirables » (cf. Annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités EPINITRIL est estimé à 73 593, avec :

- 22 717 prescriptions de EPINITRIL 5 mg/24 h en boîte de 30 ;
- 44 965 prescriptions de EPINITRIL 10 mg/24 h en boîte de 30 ;
- 5 91 prescription de EPINITRIL 15 mg/24 h en boîte de 30.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'angor^{1,2,3} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17/04/2013, la place des spécialités EPINITRIL dans la stratégie thérapeutique de prévention de la crise d'angor n'a pas été modifiée. Il s'agit de médicaments de deuxième intention pour le soulagement de l'ischémie et pour la prévention des récurrences des crises angineuses en cas de mauvais contrôle des symptômes de l'angor par les bêtabloquants et/ou par les inhibiteurs calciques ou en cas d'intolérance à ces médicaments.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17/04/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'angor stable est une affection fréquente et grave pouvant engager le pronostic vital du patient en raison du risque de survenue de syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde).

► Les spécialités EPINITRIL, dispositifs transdermiques entrent dans le cadre d'un traitement préventif de la crise d'angor.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

¹ ESC Guidelines 2006. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006;27:2902-3.

² 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2014;35:2260-1

³ HAS. Guide parcours de soin. Maladie coronarienne stable. Juillet 2014.

- ▶ Ces spécialités constituent des traitements médicamenteux de deuxième intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPINITRIL [5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h], dispositifs transdermiques reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Les conditionnements en boîte de 30 dispositifs transdermiques sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Les conditionnements en boîte de 15 dispositifs transdermiques ne sont pas adaptés ; ils ne sont pas commercialisés à ce jour en France.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP des spécialités EPINITRIL

Les modifications sont identifiées en caractère **surligné**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

RCP PRECEDENT	RCP ACTUEL
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Différents dosages d'EPINITRIL sont disponibles.</p> <p>Le traitement est initié habituellement avec un dispositif EPINITRIL 5 mg/24 h appliqué sur la peau, une fois par jour. EPINITRIL 5 mg/24 h délivre 0,2 mg/heure de trinitrine.</p> <p>La dose doit être adaptée individuellement au cours du traitement pour obtenir un effet thérapeutique optimal.</p> <p>La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 mg de trinitrine.</p> <p>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.</p> <p>La durée de l'intervalle doit être d'au moins 8 heures.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les patients souffrant d'angor sévère peuvent également requérir un traitement antiangineux associé pendant l'intervalle libre.</p> <p>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. 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.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Différents dosages d'EPINITRIL sont disponibles.</p> <p>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.</p> <p>La dose doit être adaptée individuellement au cours du traitement pour obtenir un effet thérapeutique optimal.</p> <p>La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 15 mg de trinitrine.</p> <p>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.</p> <p>La durée de l'intervalle doit être d'au moins 8 heures.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les patients souffrant d'angor sévère peuvent également requérir un traitement anti-angineux associé pendant l'intervalle libre.</p> <p>Informations supplémentaires pour les populations spéciales</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<p>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.</p> <p>Chez l'enfant et l'adolescent</p> <p>EPINITRIL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.</p>	<p>fonction rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>EPINITRIL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue à la trinitrine et aux dérivés nitrés ou à l'un des excipients d'EPINITRIL, - 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). - 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 hypertension sévère, - Hypotension sévère (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg), - Hypovolémie sévère, - Anémie sévère, - Œdème pulmonaire toxique. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - Œdème pulmonaire toxique.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>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.</p> <p>Le dispositif transdermique d'EPINITRIL doit être retiré avant l'application de tout champ magnétique ou</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>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.</p> <p>Le dispositif transdermique d'EPINITRIL doit être retiré avant l'application de tout champ magnétique</p>

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, 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.

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

[...]

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

[...]

<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Inhibiteurs de la PDE-5 (Sildénafil ou autres)</p> <p>Risque d'hypotension importante par effet synergique.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Inhibiteurs calciques, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, diurétiques, anti-hypertenseurs, antidépresseurs tricycliques, les principaux psychotropes</p> <p>Risque d'hypotension importante.</p> <p>+ Alcool</p> <p>Risque d'hypotension importante.</p> <p>+ Dihydroergotamine</p> <p>Augmentation de 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.</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf l'acide acétylsalicylique)</p> <p>Diminution de la réponse thérapeutique à EPINITRIL.</p> <p>+ Amifostine et l'acide acétylsalicylique</p> <p>Augmentation des effets anti-hypertenseurs d'EPINITRIL.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>L'administration simultanée d'EPINITRIL et d'autres vasodilatateurs (ex inhibiteurs de la PDE-5 comme le sildénafil) potentialise l'effet hypotenseur d'EPINITRIL.</p> <p>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.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf l'acide acétylsalicylique) peuvent diminuer la réponse thérapeutique à EPINITRIL.</p> <p>L'administration simultanée d'EPINITRIL et d'amifostine ou d'acide acétylsalicylique peut potentialiser l'effet hypotenseur d'EPINITRIL.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>Il n'y a pas de donnée sur l'effet d'EPINITRIL sur la fertilité.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>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.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>Il n'y a pas de donnée sur l'effet d'EPINITRIL sur la fertilité.</p>

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les notifications isolées.

Système organe classe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Affections du système nerveux central		- Céphalées ¹	- Sensation de tête légère		- Vertiges - 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			- Eczéma de contact		
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 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 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.

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les notifications isolées.

Système organe classe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ 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				- Eczéma de contact	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				- Érythème au site d'application - Prurit - Brûlure ³ - 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.

<p>2 Une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque peut être contrôlée, si nécessaire, en associant un bêta-bloquant.</p> <p>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.</p> <p>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 gravité décroissante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections cardiaques : palpitations. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash généralisé. <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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 : www.ansm.sante.fr.</p>	<p>2 Une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque peut être contrôlée, si nécessaire, en associant un bêta-bloquant.</p> <p>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.</p> <p>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 ».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections cardiaques : palpitations. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash généralisé. <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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 : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : DERIVES NITRES, code ATC : C01DA02</p> <p>La trinitrine, comme les autres dérivés nitrés organiques, est un puissant dilateur des muscles lisses des vaisseaux.</p> <p>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.</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Vasodilatateurs utilisés en cardiologie, dérivés nitrés, code ATC : C01DA02.</p> <p>Mécanisme d'action</p> <p>La trinitrine, comme les autres dérivés nitrés organiques, est un puissant dilateur des muscles lisses des vaisseaux.</p> <p>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.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>La trinitrine est rapidement hydrolysée par les enzymes hépatiques limitant ainsi 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.</p> <p>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.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

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 2^{ème} et la 24^{ème} 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.

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 2^{ème} et la 24^{ème} 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.