

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NITRONAL 1 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trinitrate de glycérol (trinitrine)..... 1 mg
Pour 1 ml de solution pour perfusion.

1 ampoule de 5 ml contient 5 mg de trinitrine.

1 ampoule de 10 ml contient 10 mg de trinitrine.

1 ampoule de 25 ml contient 25 mg de trinitrine.

1 flacon de 50 ml contient 50 mg de trinitrine.

Excipient : glucose monhydraté (0,05 g/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chirurgie/Anesthésie:

Prévention de l'ischémie myocardique lors des interventions coronaires.

Cardiologie:

1. Insuffisance ventriculaire gauche, en particulier lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

2. Angine de poitrine instable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Généralités:

Il est recommandé de commencer par une dose initiale faible de 5 µg/min et d'augmenter celle-ci progressivement toutes les 5 minutes.

La posologie doit être déterminée individuellement, en fonction de l'effet à atteindre et des éventuels effets indésirables observés, en particulier augmentation de la fréquence cardiaque et chute de la tension artérielle.

La posologie peut varier d'un facteur 10 d'un patient à un autre. Dans la plupart des cas, la posologie varie de 5 à 200 µg/min.

Une surveillance clinique et un contrôle de la pression artérielle soigneux sont nécessaires pour un ajustement adéquat de la vitesse de perfusion.

4.3. Contre-indications

La trinitrine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant:

- une hypersensibilité à la trinitrine et/ou aux nitrates organiques ou à l'une des autres substances (non actives);

- une hypertension intracrânienne (en cas de traumatisme crânien ou d'hémorragie cérébrale);
- une perfusion cérébrale insuffisante;
- une péricardite constrictive ou une tamponnade péricardique;
- une hypotension, avec ou sans collapsus cardiaque (tension systolique inférieure à 90 mmHg);
- une hypovolémie non corrigée;
- un œdème pulmonaire toxique;
- en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (tels que le sildénafil, le vardénafil et le tadalafil).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque la trinitrine est administrée en continu, une diminution de l'efficacité (tachyphylaxie) peut survenir. Le développement d'une tolérance aux nitrates et une tolérance croisée aux autres composés nitrés ont été décrits. Une augmentation de la posologie peut s'avérer nécessaire. L'administration ne doit pas être arrêtée brutalement. Afin d'éviter cette accoutumance ou la perte d'effet, l'administration prolongée à posologies élevées devra être évitée.

Pour abaisser la pression artérielle, la posologie peut varier de manière importante d'un patient à un autre. Un contrôle permanent de la pression artérielle est donc nécessaire. L'effet hypotenseur de la trinitrine s'observe presque immédiatement après son administration; l'effet disparaît également très rapidement après arrêt de l'administration ou si la dose est diminuée. En cas d'insuffisance ventriculaire gauche, ce médicament peut nécessiter un contrôle de la pression de remplissage, mesurée à l'aide d'une canule à ballonnet dans l'artère pulmonaire.

L'administration de trinitrine sera diminuée ou arrêtée en cas de chute de la pression artérielle moyenne de plus de 20 mmHg, d'augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 20 pulsations/minute ou de diminution de la pression de remplissage en dessous des valeurs de référence; en effet, dans ces situations, la trinitrine ralentit la circulation dans les vaisseaux coronariens.

Une perfusion de trinitrine ne doit pas être envisagée en cas de pression artérielle systolique inférieure à 13,3 kPa (= 100 mm Hg) et/ou de pression artérielle diastolique inférieure à 8,0 kPa (= 60 mm Hg); un risque d'hypotension artérielle grave pouvant survenir.

Chez un patient ayant présenté un infarctus du myocarde non décompensé, l'administration de trinitrine intraveineuse peut entraîner une diminution non souhaitable de la pression de remplissage du ventricule gauche, ainsi qu'une diminution du débit cardiaque. Une surveillance soigneuse de la fréquence cardiaque et la pression artérielle seront également effectuées en plus de la mesure directe de pression de remplissage du ventricule gauche.

Chez les patients diabétiques, il faut éviter d'utiliser le glucose comme diluant et tenir compte du fait que Nitronal contient 5 % de glucose.

A n'utiliser que dans les systèmes de pompes à perfusion: l'utilisation de matériel de perfusion en PVC doit être évitée (voir rubrique 6.2).

Une prudence particulière est recommandée chez les patients présentant un obstacle à l'éjection, en particulier en cas de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, de sténose aortique et de rétrécissement mitral.

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

Une diminution importante de la pression artérielle peut survenir en cas d'administration concomitante de Nitronal avec d'autres antihypertenseurs vasodilatateurs, des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de système rénine angiotensine, des diurétiques, des antidépresseurs tricycliques, de la saproptérine et de l'alcool.

Chez les patients déjà traités par des nitrates organiques (comme le dinitrate d'isosorbide et le 5-mononitrate d'isosorbide), une augmentation de la posologie de trinitrine injectable peut s'avérer nécessaire afin d'obtenir l'effet souhaité.

L'effet vasodilatateur des nitrates organiques est majoré par les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (tels que le sildénafil, le vardénafil et le tadalafil). Des complications cardiovasculaires mortelles peuvent survenir chez certains patients. L'utilisation simultanée de nitrates organiques et d'inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 est contre-indiquée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Nitronal chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal sont insuffisantes pour mettre en évidence des effets pendant la grossesse, des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus, sur la parturition, ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). De tels effets potentiels sont inconnus chez l'homme.

L'administration intraveineuse peut entraîner des effets pharmacologiques réversibles, tels que des cas isolés de ralentissement du rythme cardiaque fœtal.

Nitronal n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf en cas de situation d'urgence.

Allaitement

L'excrétion de la trinitrine dans le lait maternel n'est pas connue. L'allaitement n'est pas recommandé en cas d'utilisation de Nitronal, en raison de la possibilité d'effets pharmacologiques chez le nourrisson.

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

Ce médicament peut interférer avec la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines, même en cas d'utilisation conforme aux prescriptions. Ceci est particulièrement le cas en début de traitement, en cas d'augmentation de la posologie, d'utilisation d'un autre traitement ou d'utilisation concomitante d'alcool.

Cependant, ces effets ne peuvent pas être observés en pratique clinique compte-tenu des conditions d'utilisation et de surveillance clinique étroite que nécessite Nitronal.

4.8 Effets indésirables

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 ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux :

Fréquent : céphalées¹

Affections vasculaires :

Peu fréquent : chute de la pression artérielle avec augmentation subséquente de la fréquence cardiaque², hypotension orthostatique, bouffées de chaleur au niveau de la face, collapsus (malaise brutal avec chute de la pression artérielle) accompagné de bradycardie et syncope

Fréquence indéterminée : ischémie³

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : réactions allergiques cutanées

Très rare : dermatite exfoliative

¹ Peut survenir en début de traitement, diminuant ensuite lors de la poursuite de celui-ci.

² Une diminution dose-dépendante de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque peuvent survenir. En cas de diminution importante de la pression artérielle, la perfusion doit être arrêtée. Si la pression artérielle ne se corrige pas spontanément, des mesures cardiovasculaires devront être envisagées, telles que surélévation des jambes ou augmentation du volume de remplissage.

Une diminution brutale de la pression artérielle peut entraîner une augmentation paradoxale des douleurs de l'angine de poitrine.

³ Une hypoxémie transitoire peut survenir due à une redistribution de la circulation sanguine suite à une hypoventilation des zones alvéolaires. Ceci peut entraîner une ischémie chez les patients coronariens.

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: www.ansm.sante.fr)

4.9. Surdosage

a) Symptômes de surdosage

Chute de la pression artérielle avec signes d'hypotension orthostatique, de tachycardie réflexe et de céphalées, de sensation de faiblesse, de fatigue, de vertiges, de somnolence, d'altération de la conscience, de bouffées de chaleur, de nausées, de vomissements et de diarrhées.

Les effets suivants: méthémoglobinémie, cyanose, dyspnée et tachypnée peuvent survenir à des posologies élevées (plus de 20 mg/kg du poids corporel), effets dus à la formation d'ions nitrate en particulier lors du changement de posologie.

Une augmentation de la pression intracrânienne, associée à des symptômes tels que des convulsions peut survenir à des posologies très élevées.

b) Traitement en cas de surdosage

Placer le patient en position déclive avec surélévation des jambes. Les paramètres vitaux doivent être surveillés dans une unité des soins intensifs d'urgence appropriée et corrigés si nécessaire.

Le volume de remplissage sera adapté en cas d'hypotension sévère et/ou de choc. Dans des cas exceptionnels, une perfusion de noradrénaline et/ou de dopamine comme traitement vasculaire sera utilisée. L'administration d'adrénaline et substances apparentées est contre-indiquée.

La méthémoglobinémie peut être traitée par injection intraveineuse de méthylthionine (bleu de méthylène) et/ou de bleu de toluidine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: NITRATES ORGANIQUES

Code ATC: C01DA02

Mécanisme d'action:

La trinitrine a un effet relaxant immédiat sur le muscle lisse de la paroi vasculaire, entraînant une vasodilatation.

La vasodilatation du système veineux augmente la capacité veineuse (pooling), mais diminue le retour veineux vers le cœur. La pression et le volume de remplissage ventriculaire diminuent (diminution de la pré-charge). Une diminution de la fonction ventriculaire et une chute de la pression artérielle systolique entraînent respectivement une diminution du besoin en énergie et en oxygène du myocarde.

La diminution de la pression de remplissage du cœur améliore l'irrigation sanguine des zones ischémiques du tissu sous-endocardique. Au total, ces effets entraînent une diminution du besoin en oxygène et une augmentation de la distribution d'oxygène diminuant ainsi les douleurs de l'angine de poitrine.

La dilatation des artères importantes du péricarde entraîne une diminution de la résistance à l'éjection systémique (diminution de la post-charge) et pulmonaire.

Au niveau moléculaire, l'effet des nitrates s'expliquerait par la formation d'acide nitrique (NO) et de guanosine monophosphate cyclique (cGMP), substances qui auraient des propriétés relaxantes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La trinitrine est totalement absorbée dans les intestins et métabolisée par le foie.

Lors de la métabolisation, un ou plusieurs groupe(s) de nitrates se forment.

L'élimination des métabolites se fait par les reins.

Le volume de distribution fictif est d'environ 200 L chez l'adulte de sexe masculin.

La liaison aux globules rouges est élevée; de ce fait, une accumulation dans la paroi vasculaire peut survenir.

Il existe une importante variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité, d'environ 39 %.

Aux concentrations plasmatiques entre 50 et 500 ng/ml, la liaison protéique-plasma de la trinitrine est d'environ 60 %: celle de la 1,2-ditrinitrine et 1,3-ditrinitrine de 60 % et de 30 % respectivement.

La trinitrine possède une demi-vie courte, entre 2,5 - 4,4 minutes approximativement.

L'activité et la demi-vie des métabolites de la trinitrine ne sont pas bien caractérisées. Le mononitrate n'est pas actif.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de génotoxicité, de carcinogénèse, de fertilité et d'embro-fœtotoxicité réalisées chez l'animal ne montrent aucun risque particulier chez l'Homme.

Chez les rates gravides, une fœtotoxicité (diminution du poids à la naissance) a été observée après administration de doses supérieures à 1 mg/kg/jour (i.p.) et 28 mg/kg (voie dermique) pendant la période fœtale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glucose monohydraté, acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH), eau pour préparation injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

Ne pas utiliser de solution pour perfusion contenant des alcalins.

Pour les perfusions de Nitronal, l'utilisation de tuyaux en polyéthylène ou en polytétrafluoréthylène est recommandée. L'utilisation de tuyaux en polychlorure de vinyle provoque une perte considérable en principe actif par adsorption.

6.3. Durée de conservation

Ampoule: 3 ans.

Flacon pour injection: 2 ans.

Après 1^{ère} ouverture et dilution: la stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant 48 heures à 22°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, après ouverture et dilution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture et dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre + 2° et + 8°C, sauf ouverture/dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml, 10 ml ou 25 ml en ampoule (verre brun de type I). Boîte de 10.

50 ml en flacon (verre incolore de type I), fermé par un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et un opercule en aluminium. Boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut être administré non dilué ou dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 % (voir rubrique 4.2).

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

G. POHL BOSKAMP GMBH & CO. KG

KIELER STRASSE 11
25551 HOHENLOCKSTEDT
ALLEMAGNE

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

- 567 148-9 : 5 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 10.
- 567 149-5 : 10 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 10.
- 567 150-3 : 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 10.
- 567 152-6 : 50 ml en flacon (verre incolore). Boîte de 1.

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

20 octobre 2005 / 5 juillet 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.