

Information de Prescription
Réservé à l'usage du médecin praticien,
de l'hôpital ou du laboratoire agréé.

MYONIT SR 2.6

Trinitrate de Glycérile Comprimés
à libération prolongée 2,6 mg.

COMPOSITION:

Chaque comprimé non enrobé contient :
Nitroglycérine diluée
équivalent à la nitroglycérine 2,6 mg.
(Dans un système de libération contrôlée)

EXCIPIENTS : Hypromellose K4M, Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Dioxyde de silice colloïdal, Laque Jaune orangé S.

DESCRIPTION :

La Nitroglycérine, un nitrate organique est chimiquement 1,2,3-propanétrinitrate. Les nitrates organiques sont vasodilatateurs, actifs à la fois sur les artères et les v

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

La principale action pharmacologique de MYONIT SR est la relaxation du muscle lisse vasculaire, et par conséquent la dilatation des artères et veines périphériques, surtout le dernier. La dilatation des veines promue la concentration périphérique du sang et baisse le retour veineux au cœur de ce fait réduisant la pression diastolique finale du ventricule gauche et la pression du coin capillaire pulmonaire (pré charge). La relaxation de l'artériole réduit la résistance vasculaire systémique, la pression artérielle systolique, et la pression artérielle moyenne (post charge). La dilatation des artères coronaires a également lieu.

MECANISME D'ACTION :

La nitroglycérine forme de radical libre d'oxyde nitrique (ON) qui active le cyclase guanylate, résultant en hausse de guanosine 3'5' monophosphate (GMP cyclique) au muscle lisse et autres tissus. Ces événements aboutissent à la déphosphorylation des chaînes lumineuses de myosine qui régule l'état de contractile dans le muscle lisse, et aboutit à la vasodilatation.

PHARMACOCINETIQUE :

La pharmacie de distribution de la nitroglycérine est d'environ 3L/kg, et la nitroglycérine est débarrassée de ce volume à une vitesse extrêmement rapide avec un résultat de plasma demi-vie d'environ 3 minutes. La vitesse de clairance observée (proche de 1L/kg/min) dépasse le flux sanguin hépatique. Les sites connus de métabolisme extra hépatique comprennent les globules rouges et les parois vasculaires. Les premiers produits dans le métabolisme de la nitroglycérine sont le nitrate inorganique et le 1,2- et 1,3-dinitroglyceroles. Les dinitrates sont des vasodilatateurs moins efficaces que la nitroglycérine mais sont d'une plus longue vie dans le sérum et leur contribution net à l'effet en général du régime chronique de la nitroglycérine n'est pas connue. Les dinitrates sont davantage métabolisés en (nonvasoactif) mono nitrate et, finalement, en glycérol et dioxyde de carbone.

INDICATIONS ET UTILISATION :

MYONIT SR est indiqué pour la prévention des angines de poitrine causées par les maladies de l'artère coronarie

DOSAGE ET ADMINISTRATION :

MYONIT SR 2,6 mg comprimé peut être pris jusqu'à deux fois par jour, selon le conseil du médecin. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau, sans écrasé ni mâché

CONTRE-INDICATIONS :

L'utilisation de la nitroglycérine est contre-indiquée chez les patients utilisant le sildénafil, parce que le sildénafil amplifie l'effet vasodilatateur de la nitroglycérine entraînant l'hypotension sévère.

Les réactions allergiques aux nitrates organiques sont extrêmement rare, mais surviennent parfois. La nitroglycérine est contre-indiquée aux patients qui en sont allergiques.

MISES EN GARDE :

L'amplification de l'effet vasodilatateur de la nitroglycérine par le sildénafil peut entraîner l'hypotension sévère. Le temps de traitement et la dose induisant cette interaction n'ont pas été établis. Un soin particulier n'a pas été établi mais il semble raisonnable de traiter cela comme une overdose de nitrate, avec élévation des extrémités et l'expansion du volume central.

Le bœuf de lait et lait stérilisé. Chez les patients ayant un infarctus du myocarde aigu ou un arrêt cardiaque congestif n'a pas été

établi. Si quelqu'un choisit d'utiliser la nitroglycérine dans ces conditions une attention médicale ou contrôle hémodynamique doit être utilisé pour éviter les risques d'hypotension et de tachycardie.

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Généralité : L'hypotension sévère, particulièrement en posture debout, peut survenir même avec une petite dose de nitroglycérine. Ce médicament doit par conséquent être utilisé avec prudence chez les patients démunis de volume ou qui, quelque soit la raison, sont déjà hypotendus. L'hypotension induite par la nitroglycérine peut être accompagnée de bradycardie paradoxale et augmenter l'angine de poitrine.

La thérapie au nitrate peut aggraver l'angine causée par la cardiomyopathie hypertrophique.

Chez les travailleurs en industrie qui ont eu une longue période d'exposition aux doses (présuées élevées) de nitrate organique.

La tolérance se produit manifestement. Douleur de poitrine, infarctus du myocarde aigu, et même mort subite sont survenus pendant un retrait temporaire du nitrate à ces employés, démontrant l'existence d'une dépendance physique réelle.

Plusieurs essais cliniques chez les patients ayant l'angine de poitrine ont d'évaluer le régime de nitroglycérine qui incorpore un intervalle de 10 à 12 heures sans nitrate. Dans certains de ces essais, l'augmentation dans la fréquence des attaques d'angine pendant l'intervalle sans nitrate a été observé chez très peu de patients. Dans un essai les patients ont démontrés une chute de tolérance d'exercice à la fin de l'intervalle sans nitrate.

Le rebond hémodynamique a été observé rarement ; par ailleurs, peu des études provoquaient tellement que le rebond, s'il était survenu devait être détecté. L'importance de ces observations à la routine, l'utilisation clinique de la nitroglycérine n'est pas connue.

Grossesse : Il n'y a pas des études adéquates et bien dirigées sur la femme enceinte. La nitroglycérine doit être administrée chez la femme enceinte seulement en d'extrême nécessité

Femme allaitante : Il n'est pas prouvé que la nitroglycérine soit excrétée dans le lait chez l'homme. Parce que plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait chez l'homme, une prudence doit être exercée lorsque la nitroglycérine est administrée à la femme qui allaite.

Utilisation en pédiatrie : La sûreté et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Utilisation en gériatrie : En général, le choix de la dose pour un patient assez âgé doit être prudent, commençant généralement au bas niveau du choix de dosage, reflétant la plus grande fréquence de réduction hépatique, rénale ou fonction cardiaque, et d'une maladie concomitante ou autre thérapie médicamenteuse

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Les effets vasodilatateurs de la nitroglycérine peuvent être additive avec ceux des autres vasodilatateurs. L'alcool en particulier a été présenté comme exposant aux effets additifs de cette variété.

Le symptôme de l'hypotension orthostatique a été signalé lorsque les inhibiteurs calciques et les nitrates organiques étaient utilisés en combinaison. Les ajustements de dose de l'une et l'autre classe des agents peuvent être nécessaire.

EFFETS SECONDAIRES :

Les effets secondaires à la nitroglycérine sont généralement liés à la dose, et presque tous ces effets secondaires sont le résultat de l'activité de la nitroglycérine comme vasodilatateur. Mal de tête, qui peut être grave, est l'effet secondaire le plus couramment rencontré. Le mal de tête peut être récurrent à chaque dose journalière, surtout à de fortes doses. Les épisodes transitoires d'étourdissement, occasionnellement liés au changement de tension artérielle, peuvent également survenir. L'hypotension survient rarement, mais peut être assez grave chez certains patients pour justifier l'interruption du traitement. Syncope, angine crescendo, et hypertension à rebond ont été signalés mais sont rares. Les réactions anaphylactoides authentiques peuvent probablement survenir chez les patients recevant la nitroglycérine par n'importe quelle voie.

Très rarement, les doses ordinaires de nitrate organiques ont causé la méthémoglobinémie chez les patients apparemment normaux. L'administration de nitrate contrôlée par libération prolongée ou une discussion supplémentaire sur son diagnostic et traitement a été reportée.

SURDOSAGE :

Effets hémodynamiques : Le malaise d'overdose de nitroglycérine est généralement le résultat de la capacité de nitroglycérine à induire la vasodilatation, le pouls veineux, réduit le rendement cardiaque et hypotension.

Ces changements hémodynamiques peuvent avoir des manifestations protéiniques, y compris augmentation de la pression intracrânienne, avec l'un ou tout des persistants mal de tête lancinant, confusion, fièvre modérée, vertige, palpitations, troubles visuels, nausée et vomissement (peut être avec colite et même diarrhée sanguinolente), syncope (surtout dans la posture debout), dyspnée, suivi plutôt par la baisse de l'effort de ventilation, diaphorèse, avec le corps soit rouge soit froid et moite ; arrêt cardiaque et bradycardie ; paralysie ; coma ; crise et mort.

La détermination par le laboratoire du niveau de sérum de nitroglycérine et ses métabolites n'est pas très connue et une telle détermination n'a à aucun moment un rôle établi dans la gestion de surdose de nitroglycérine.

Aucune donnée n'est disponible pour suggérer la manœuvre physiologique (exemple : manœuvre de changement du pH de l'urine) qui pourrait accélérer l'élimination de la nitroglycérine et ses métabolites actifs. De même on ne sait laquelle, s'il en existe, de ces substances peut utilement être expulsé du corps par hémodialyse.

Aucun antagoniste spécifique à l'effet vasodilatateur de la nitroglycérine n'est connu, et aucune intervention n'a été sujet à l'étude contrôlée comme thérapie à l'overdose de nitroglycérine. Parce que l'hypotension associée à l'overdose de nitroglycérine est le résultat de la veinodilatation et l'hypovolémie artérielle, une thérapie prudente dans cette situation doit être dirigée en vue d'accroître le volume du fluide central. L'élévation passive des jambes du patient peut être suffisant, mais l'infusion intraveineuse de saline normale ou de fluide similaire peut également être nécessaire.

L'utilisation de l'épinéphrine ou autre vasoconstricteur artériel dans ce cadre serait probablement plus mal que bien.

Chez les patients ayant une maladie rénale ou une insuffisance cardiaque congestive, la thérapie résultant à l'expansion du volume central n'est pas sans risques. Le traitement de l'overdose de nitroglycérine chez ces patients peut être subtil et difficile, et une surveillance invasive peut être exigée.

Méthémoglobinémie : La libération des ions nitrate pendant le métabolisme de la nitroglycérine peut oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine. Même chez les patients totalement sans activité de cytochromeB5 réductase, cependant, même en assumant que le demi nitrate du nitroglycérine est quantitativement appliqué à l'oxydation de l'hémoglobine, près de 1 mg/kg de nitroglycérine doit être exigé avant que chacun de ces patients manifestent une méthémoglobinémie cliniquement significative (=10%). Chez les patients ayant une fonction réductase normale, une production significative de méthémoglobine doit exiger même de plus grandes doses de nitroglycérine.

Les niveaux de méthémoglobine sont disponibles à partir de la plupart de laboratoires cliniques. Le diagnostic doit être soupçonné chez les patients qui montre les signes de faible production en oxygène malgré le rendement cardiaque adéquat et le pO2 artériel adéquat. Classiquement, le sang méthémoglobinémique est décrit comme le chocolat marron, sans changement de couleur quand exposé à l'air. Lorsque la méthémoglobinémie est diagnostiquée, le traitement de choix est le bleu méthylène, 1-2 mg/kg en intraveineuse.

STOCKAGE :

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière.

PRESENTATION :

MYONIT SR 2.6 est disponible en blister de 10 comprimés et emballé dans une boîte de 3 blisters.

CONDITION DE DELIVRANCE : Liste II

Fabriqué par :

Troika Pharmaceuticals Ltd.
Sara Industrial Estate,
Badaun, District of Dehra Dun,
Uttarakhand, India

Myonit SR 2.6 mg Glycérile Trinitrate Controlled Release Tablets 2.6 mg.

D.I.S.R.FRA.E-02

Prescribing Information
For the use of Registered Medical
Practitioner, Hospital or a Laboratory Only.

MYONIT SR 2.6

Glyceryl Trinitrate Controlled Release Tablets 2.6 mg.

COMPOSITION :

Each uncoated tablet contains :
Diluted Nitroglycerin USP
equivalent to Nitroglycerin 2.6 mg.
(In a controlled release system)

EXCIPIENTS :

Hypromellose (2210) K4M, Microcrystalline
Cellulose, Magnesium Stearate, Colloidal
Silicon dioxide, Lake of Sunset Yellow.

DESCRIPTION :

Nitroglycerin, an organic nitrate is chemically
1,2,3-propanetriol trinitrate. Organic nitrates
are vasodilators, active on both arteries and
veins.

CLINICAL PHARMACOLOGY :

The principal pharmacological action of
MYONIT SR is relaxation of vascular smooth
muscle, and consequent dilatation of
peripheral arteries and veins, especially the
latter. Dilatation of the veins promotes
peripheral pooling of blood and decreases
venous return to the heart, thereby reducing
left ventricular end-diastolic pressure and
pulmonary capillary wedge pressure
(preload). Arteriolar relaxation reduces
systemic vascular resistance, systolic arterial
pressure, and mean arterial pressure
(afterload). Dilatation of the coronary
arteries also occurs.

Mechanism of Action :

Nitroglycerin forms free radical nitric oxide
(NO) which activates guanylate cyclase,
resulting in an increase of guanosine 3',5'
monophosphate (cyclic GMP) in smooth
muscle and other tissues. These events lead to
dephosphorylation of myosin light chains,
which regulate the contractile state in smooth
muscle, and result in vasodilatation.

Pharmacokinetics :

The volume of distribution of Nitroglycerin is
about 3 L/kg, and nitroglycerin is cleared
from this volume at extremely rapid rates,
with a resulting serum half-life of about 3
minutes. The observed clearance rates (dose to
1 L/kg/min) greatly exceed hepatic blood
flow. Known sites of extrahepatic metabolism
include red blood cells and vascular walls.
The first products in the metabolism of
nitroglycerin are inorganic nitrate and the 1,
2-and 1, 3-dinitroglycerols. The dinitrates are
less effective vasodilators than nitroglycerin
but they are longer-lived in the serum, and
their net contribution to the overall effect of
chronic nitroglycerin regimens is not known.
The dinitrates are further metabolized to
(nonvasoactive) mononitrates and, ultimately,
to glycerol and carbon dioxide.

INDICATIONS AND USAGE :

MYONIT SR is indicated for the prevention of
angina pectoris due to coronary artery
disease.

DOSAGE AND ADMINISTRATION :

MYONIT SR 2.6 mg tablet can be taken upto
two times in a day, as advised by the physician.
The tablet is to be swallowed whole with water,
without crushing or chewing.

CONTRAINDICATIONS :

Use of Nitroglycerin is contraindicated in
patients using sildenafil, because, sildenafil
may amplify the vasodilatory effects of
Nitroglycerin resulting in severe hypotension.
Allergic reactions to organic nitrates are
extremely rare, but they do occur.
Nitroglycerin is contraindicated in patients
who are allergic to it.

WARNINGS :

Amplification of the vasodilatory effects of
Nitroglycerin by sildenafil may result in severe
hypotension. The time course and dose
dependence of this interaction have not been
studied. Appropriate supportive care has not
been studied, but it seems reasonable to treat
this as a nitrate overdose, with elevation of the
extremities and with central volume
expansion.
The benefits of Nitroglycerin in patients with
acute myocardial infarction or congestive
heart failure have not been established. If one
elects to use nitroglycerin in these conditions,
careful clinical or hemodynamic monitoring
must be used to avoid the hazards of
hypotension and tachycardia.

PRECAUTIONS :

General : Severe hypotension, particularly

with upright posture, may occur with even
small doses of nitroglycerin. This drug should
therefore be used with caution in patients who
may be volume depleted or who, for whatever
reason, are already hypotensive. Hypotension
induced by nitroglycerin may be accompanied
by paradoxical bradycardia and increased
angina pectoris.

Nitrate therapy may aggravate the angina
caused by hypertrophic cardiomyopathy.
In industrial workers who have had long-term
exposure to unknown (presumably high)
doses of organic nitrates, tolerance clearly
occurs. Chest pain, acute myocardial
infarction, and even sudden death have
occurred during temporary withdrawal of
nitrates from these workers, demonstrating
the existence of true physical dependence.
Several clinical trials in patients with angina
pectoris have evaluated nitroglycerin
regimens which incorporated a 10-12 hour
nitrate-free interval. In some of these trials,
an increase in the frequency of anginal attacks
during the nitrate-free interval was observed
in a small number of patients. In one trial,
patients demonstrated decreased exercise
tolerance at the end of the nitrate-free
interval. Hemodynamic rebound has been
observed only rarely; on the other hand, few
studies were so designed that rebound, if it
had occurred, would have been detected. The
importance of these observations to the
routine, clinical use of nitroglycerin is
unknown.

Pregnancy : There are no adequate and well-
controlled studies in pregnant women.
Nitroglycerin should be given to a pregnant
woman only if clearly needed.

Nursing Mothers : It is not known whether
nitroglycerin is excreted in human milk.
Because many drugs are excreted in human
milk, caution should be exercised when
nitroglycerin is administered to a nursing
woman.

Pediatric Use : Safety and effectiveness in
pediatric patients have not been established.

Geriatric Use : In general, dose selection for
an elderly patient should be cautious, usually
starting at the low end of the dosing range,
reflecting the greater frequency of decreased
hepatic, renal, or cardiac function, and of
concomitant disease or other drug therapy.

DRUG INTERACTIONS :

The vasodilating effects of nitroglycerin may
be additive with those of other vasodilators.
Alcohol, in particular, has been found to
exhibit additive effects of this variety.

Marked symptomatic orthostatic hypotension
has been reported when calcium channel
blockers and organic nitrates were used in
combination. Dose adjustments of either class
of agents may be necessary.

ADVERSE EFFECTS :

Adverse reactions to nitroglycerin are
generally dose-related, and almost all of these
reactions are the result of nitroglycerin's
activity as a vasodilator. Headache, which may
be severe, is the most commonly reported side
effect. Headache may be recurrent with each
daily dose, especially at higher doses.
Transient episodes of lightheadedness,
occasionally related to blood pressure
changes, may also occur. Hypotension occurs
infrequently, but in some patients it may be
severe enough to warrant discontinuation of
therapy. Syncope, crescendo angina, and
rebound hypertension have been reported but
are uncommon.

Genuine anaphylactoid reactions can
probably occur in patients receiving
nitroglycerin by any route.

Extremely rarely, ordinary doses of organic
nitrates have caused methemoglobinemia
in normal-seeming patients.
Methemoglobinemia is so infrequent at these
doses that further discussion of its diagnosis
and treatment is deferred.

OVERDOSE :

Hemodynamic Effects : The ill effects of
nitroglycerin overdose are generally the result
of nitroglycerin's capacity to induce
vasodilatation, venous pooling, reduced
cardiac output, and hypotension. These
hemodynamic changes may have protean
manifestations, including increased
intracranial pressure, with any or all of
persistent throbbing headache, confusion, and
moderate fever; vertigo; palpitations; visual
disturbances; nausea and vomiting (possibly
with colic and even bloody diarrhea); syncope
(especially in the upright posture); air hunger
and dyspnea, later followed by reduced
ventilatory effort; diaphoresis, with the skin
either flushed or cold and clammy; heart block
and bradycardia; paralysis; coma; seizures;

Laboratory determinations of serum levels of

nitroglycerin and its metabolites are not
widely available, and such determinations
have, in any event, no established role in the
management of nitroglycerin overdose.

No data are available to suggest physiological
maneuvers (e.g., maneuvers to change the pH
of the urine) that might accelerate elimination
of nitroglycerin and its active metabolites.
Similarly, it is not known which, if any, of these
substances can usefully be removed from the
body by hemodialysis.

No specific antagonist to the vasodilator
effects of nitroglycerin is known, and no
intervention has been subject to controlled
study as a therapy of nitroglycerin overdose.
Because the hypotension associated with
nitroglycerin overdose is the result of
venodilatation and arterial hypovolemia,
prudent therapy in this situation should be
directed toward an increase in central fluid
volume. Passive elevation of the patient's legs
may be sufficient, but intravenous infusion of
normal saline or similar fluid may also be
necessary.

The use of epinephrine or other arterial
vasoconstrictors in this setting is likely to do
more harm than good.

In patients with renal disease or congestive
heart failure, therapy resulting in central
volume expansion is not without hazard.
Treatment of nitroglycerin overdose in these
patients may be subtle and difficult, and
invasive monitoring may be required.

Methemoglobinemia : Nitrate ions
liberated during metabolism of nitroglycerin
can oxidize methemoglobin into methemoglobin.
Even in patients totally without cytochrome b5
reductase activity, however, and even
assuming that the nitrate moieties of
nitroglycerin are quantitatively applied to
oxidation of hemoglobin, about 1 mg/kg of
nitroglycerin should be required before any of
these patients manifests clinically significant
(=10%) methemoglobinemia. In patients with
normal reductase function, significant
production of methemoglobin should require
even larger doses of nitroglycerin.

Methemoglobin levels are available from
most clinical laboratories. The diagnosis
should be suspected in patients who exhibit
signs of impaired oxygen delivery despite
adequate cardiac output and adequate
arterial pO₂. Classically, methemoglobinemic
blood is described as chocolate brown, without
color change on exposure to air.

When methemoglobinemia is diagnosed, the
treatment of choice is methylene blue, 1-2
mg/kg intravenously.

STORAGE :

Store below 30°C, protected from light.

PRESENTATION :

MYONIT SR 2.6 is available in a blister of 10
tablets and such 3 blisters are pack in a carton.

CONDITION OF DELIVERANCE : List II

D.I. SR, FRA, E-02

Manufactured by :  Troika Pharmaceuticals Ltd. Sara Industrial Estate, Sector-14, Gurgaon-124 001 Uttarakhand, India
--

Myonit SR 2.6 – Glyceryl Trinitrate Controlled Release Tablets 2.6 mg.