

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RIVA-PYRIDOSTIGMINE**

Comprimés de bromure de pyridostigmine, USP

60 mg

Antimyasthénique - Cholinergique

Laboratoire Riva Inc.
660 Industriel Blvd.
Blainville, Québec, Canada.
J7C 3V4
www.labriva.com

Date de révision :
31 janvier 2020 (rév. 1)

Numéro de contrôle : 235263

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RIVA-PYRIDOSTIGMINE

Comprimés de bromure de pyridostigmine, USP
60 mg

ACTION

La pyridostigmine est un agent cholinergique qui agit principalement en inhibant le cholinestérase. Elle stimule l'action cholinergique en facilitant la transmission des influx nerveux aux plaques neuromusculaires. Elle exerce aussi un effet cholinomimétique direct sur le muscle squelettique et possiblement sur les cellules et les neurones ganglionnaires végétatifs du système nerveux central. En raison de sa structure ammonium quaternaire, des doses modérées de pyridostigmine ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique pour provoquer des effets sur le SNC. Des doses extrêmement élevées, cependant, entraînent une stimulation du SNC suivie d'une dépression du SNC, en plus d'un blocage neuromusculaire dépolarisant.

La pyridostigmine est un analogue de la néostigmine. Toutefois, elle diffère de cette dernière sous certains aspects cliniquement significatifs; par exemple, la pyridostigmine est absorbée de façon plus efficace par le tube digestif que la néostigmine; à des doses de même puissance, la pyridostigmine a un début plus lent et une durée d'action plus longue et cause moins d'effets secondaires d'ordre gastro- intestinal que la néostigmine. Après l'administration orale, la pyridostigmine prend généralement 20 minutes pour commencer à agir et a une durée d'action d'environ 6 heures.

INDICATIONS

RIVA-PYRIDOSTIGMINE est indiqué pour le traitement symptomatique de la myasthénie grave. Lors des crises aiguës de myasthénie où le patient a de la difficulté à respirer et à avaler, il faut utiliser la forme parentérale. Le patient peut ensuite prendre la forme dès qu'il est capable de la tolérer.

CONTRE-INDICATIONS

RIVA-PYRIDOSTIGMINE est indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux inhibiteurs de la cholinestérase. En raison de la présence des ions bromure, il ne doit pas être administrés aux patients ayant des antécédents de réactions aux bromures. Il est aussi contre-indiqué chez les patients souffrant de péritonite ou d'obstruction mécanique des voies intestinales ou urinaires.

MISE EN GARDE

RIVA-PYRIDOSTIGMINE doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie, d'asthme bronchique, de bradycardie, d'une occlusion récente d'une artère coronaire, de vagotonie, d'hyperthyroïdie, d'arythmie cardiaque ou d'ulcère gastroduodéal. Il faut éviter les

fortes doses par voie orale chez les patients souffrant d'un mégacôlon ou d'une motilité gastro-intestinale diminuée; le médicament pourrait s'accumuler et donner lieu à une toxicité lors du rétablissement de la motilité gastro-intestinale.

PRÉCAUTIONS

D'ordre général

Bien que l'absence d'amélioration clinique chez un patient puisse refléter une posologie insuffisante, elle peut aussi être un indice de surdosage. Il est important de bien faire la différence entre la crise myasthénique et la crise cholinergique causée par un surdosage de RIVA-PYRIDOSTIGMINE. Les deux troubles se traduisent par une faiblesse musculaire extrême mais requièrent des traitements radicalement différents. (Voir la rubrique Surdosage).

Renseignements pour les patients

Le rétablissement complet de la force musculaire est rare dans les cas de myasthénie grave et les patients doivent être prévenus de ne pas en augmenter la dose pour tenter de soulager leurs symptômes sans avoir d'abord consulté leur médecin. Le patient doit être encouragé à noter quotidiennement son état afin d'aider le médecin à établir un régime thérapeutique optimal.

Interactions médicamenteuses

L'atropine s'oppose aux effets muscariniques de la pyridostigmine et cette interaction peut être utilisée pour contrer les effets de la pyridostigmine (*voir la rubrique SURDOSAGE*).

Le bromure de pyridostigmine ne s'oppose pas à l'effet de blocage de phase I des relaxants musculaires **dépolarisants** tels que la succinylcholine ou le décraméthonium, mais peut, de fait, le prolonger.

Certains antibiotiques, surtout la néomycine, la streptomycine et la kanamycine ont une action inhibitrice non dépolarisante légère mais très nette qui peut accentuer le blocage neuromusculaire. Ces antibiotiques ne doivent être utilisés chez le patient myasthénique que lorsqu'ils sont clairement indiqués et il faut, alors, assurer une adaptation minutieuse de la posologie de l'anticholinestérasique d'appoint.

Les anesthésiques locaux, certains anesthésiques généraux, les agents antiarythmiques et les autres médicaments qui entravent la transmission neuromusculaire doivent être utilisés avec prudence, s'ils sont absolument nécessaires, chez les patients atteints de myasthénie grave; la posologie du bromure de pyridostigmine peut devoir être ajustée en conséquence.

Dans les cas de myasthénie grave, la néostigmine a été utilisée en association avec la pyridostigmine afin de procurer les avantages d'une action à court et à long terme; cette association ne doit être utilisée que sous une surveillance médicale rigoureuse en raison de la possibilité d'une motilité intestinale réduite et d'une toxicité accrue.

Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fertilité

Le bromure de pyridostigmine n'a pas fait l'objet d'études portant sur ses pouvoirs carcinogène et mutagène.

Une étude de la fertilité et du rendement reproducteur a été menée chez les rates à des doses de 15 et de 40 mg/kg/jour. Il n'y a pas eu d'effets secondaires sur le taux de gestation, le nombre moyen de sites d'implantation, le nombre moyen d'embryons par mère, le pourcentage de résorptions, la durée de gestation, la taille de la portée, la viabilité et la croissance des petits.

Grossesse

Effets tératogènes: Grossesse catégorie B.

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez les rates avec des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (2 fois la dose recommandée chez l'humain; 4,6 fois la dose moyenne recommandée). Ces études n'ont révélé aucune preuve d'entrave à la fertilité ni lésion chez le fœtus attribuables au bromure de pyridostigmine. Il n'existe, cependant, pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Toutefois, le bromure de pyridostigmine, comme tout autre inhibiteur de la cholinestérase, contient un ammonium quaternaire et pourrait, par conséquent, traverser la barrière placentaire jusqu'à un certain point seulement. Étant donné que les études sur la reproduction effectuées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament ne doit être utilisé en cours de grossesse que si le besoin en est clairement défini.

Effets non tératogènes

On a observé une faiblesse musculaire passagère chez 10 à 20 pour cent des nouveau-nés dont les mères avaient reçu des médicaments anticholinestérasiques pour le traitement d'une myasthénie grave.

Allaitement

On ne sait pas si le bromure de pyridostigmine est excrété dans le lait humain. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait humain, et en raison de la possibilité de réactions secondaires graves dues à la pyridostigmine chez les bébés au sein, il faut décider entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Usage pédiatrique

Consulter la rubrique Posologie et Administration.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires sont généralement dus à une exagération des effets pharmacologiques dont les plus courants sont le ptyalisme (salivation accrue) et la fasciculation (fibrillation musculaire). Il peut aussi y avoir des crampes abdominales et de la diarrhée.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après l'utilisation de bromure de pyridostigmine :

- | | |
|--------------------------------------|---|
| <i>Respiratoires :</i> | Augmentation des sécrétions bronchiques. |
| <i>Gastro-intestinales :</i> | Nausées, vomissements, péristaltisme accru. |
| <i>Musculosquelettiques :</i> | Crampes musculaires. |
| <i>Dermatologiques :</i> | Urticaire, rash. |
| <i>Variées :</i> | Myosis, diaphorèse, faiblesse, réactions allergiques. |

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Comme avec tous les agents anticholinestérasiques, le surdosage de bromure de pyridostigmine peut provoquer une crise cholinergique caractérisée par une plus grande faiblesse musculaire et, en raison de l'atteinte des muscles de la respiration, pourrait causer la mort. La crise myasthénique, due à une aggravation de la maladie, est aussi accompagnée d'une extrême faiblesse musculaire et peut, par conséquent, être difficile à distinguer de la crise cholinergique simplement à partir des symptômes. Toutefois, il est extrêmement important de faire la différence parce qu'une augmentation de la dose de bromure de pyridostigmine, ou d'autres médicaments de cette classe, en présence d'une crise cholinergique ou d'un état réfractaire ou "insensible" pourrait entraîner des conséquences graves. Le diagnostic différentiel peut être posé à l'aide de TENSILON® (chlorure d'édrophonium), de même que par un jugement clinique.

Le traitement des deux maladies est totalement différent. Tandis que la **crise myasthénique** requiert un traitement intensif avec un agent anticholinestérasique, la **crise cholinergique**, pour sa part, exige un **retrait** rapide de tous les médicaments de ce type. L'utilisation immédiate d'atropine lors de la crise cholinergique est aussi recommandée. Il faut garder à portée de la main une seringue contenant 1 mg de sulfate d'atropine à administrer immédiatement en parties aliquotes afin de contrer les réactions cholinergiques graves.

L'atropine peut aussi être utilisée pour supprimer ou diminuer les effets secondaires d'ordre gastro-intestinal ou toute autre réaction muscarinique; toutefois, en masquant les signes de surdosage, l'utilisation d'atropine peut, par inadvertance, contribuer à déclencher une crise cholinergique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie, la fréquence et la voie d'administration dépendent des besoins et de la réponse clinique du patient. L'horaire posologique doit être ajusté selon chaque patient et doit être modifié au besoin. Le schéma posologique peut varier de jour en jour chez les patients souffrant de myasthénie grave, selon les rémissions et les exacerbations de la maladie et le stress physique et émotionnel subi par le patient. Des portions plus grandes de la dose quotidienne totale peuvent être administrées lorsque le patient est plus sujet à la fatigue (l'après-midi, l'heure des repas, etc).

Pour le traitement initial de la myasthénie grave, RIVA-PYRIDOSTIGMINE, par voie orale, doit être commencé à une posologie inférieure à ce qui est requis pour produire la force maximale, et la posologie quotidienne doit être augmentée graduellement à des intervalles d'au moins 48 heures. Les modifications dans la posologie orale peuvent prendre plusieurs jours avant de produire des résultats. Lorsqu'une nouvelle augmentation de la posologie n'entraîne pas une amélioration correspondante de la force musculaire, la posologie doit être ramenée à la dose antérieure afin que le patient reçoive la plus petite dose nécessaire pour produire la force maximale.

Remarque: Pour plus de renseignements sur l'épreuve diagnostique de la myasthénie grave, et pour l'évaluation et la stabilisation du traitement anticholinestérasique, consulter la monographie de TENSILON® (injection de chlorure d'édrophonium).

Les comprimés de RIVA-PYRIDOSTIGMINE doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les écraser. Cependant, dans certains cas, les comprimés de RIVA-PYRIDOSTIGMINE, peuvent être coupés en deux.

PRÉSENTATION

RIVA-PYRIDOSTIGMINE est un comprimé rond, blanc à blanc cassé, à face plate, portant l'inscription « C60 » sur un côté et une double sécante de l'autre côté, contenant 60 mg de bromure de pyridostigmine. Ingrédients non médicinaux: acide stéarique, dioxyde de silicium colloïdale et lactose. Flacons de 100.

Garder dans un endroit sec, à une température de 15°C à 30°C, dans un flacon bien étanche contenant un dessiccant. Distribuer dans le récipient d'origine. Les comprimés fractionnés doivent être conservés dans le contenant d'origine pendant 90 jours au maximum.

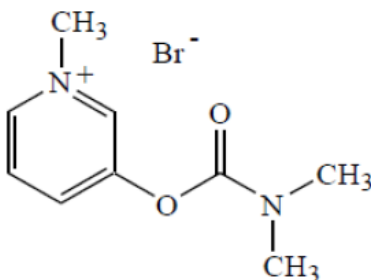
Remarque: En raison de leur nature hygroscopique, les comprimés de RIVA-PYRIDOSTIGMINE, peuvent présenter un aspect tacheté qui n'altère aucunement leur efficacité.

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Dénomination commune : bromure de pyridostigmine

Nom chimique : diméthylcarbamate méthyl-1 hydroxy-3 pyridinium

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_{13}BrN_2O_2$

Poids moléculaire : 261.12 Daltons

Description : Le bromure de pyridostigmine est une poudre cristalline blanche, ou pratiquement blanche, hygroscopique, ayant une odeur agréable caractéristique. Elle est très soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; elle est légèrement soluble dans le solvant hexane, et pratiquement insoluble dans l'éther.

PHARMACOLOGIE

La pyridostigmine inhibe l'hydrolyse de l'acétylcholine en agissant par compétition avec l'acétylcholine pour se fixer à l'acétylcholinestérase aux sites de transmission cholinergique. Le complexe pyridostigmine-enzyme est hydrolysé à un rythme beaucoup plus lent que le complexe acétylcholine-enzyme entraînant une accumulation d'acétylcholine aux synapses cholinergiques, accompagnée d'effets prolongés et exagérés. Les réponses cholinergiques généralisées produites par la pyridostigmine comprennent le myosis, une augmentation du tonus musculaire intestinal et de la musculature squelettique, la constriction des bronches et des uretères, la bradycardie et la stimulation de la sécrétion des glandes salivaires et sudoripares.

La pyridostigmine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. On a signalé que le médicament traverse la barrière placentaire et, après des doses orales élevées, il diminue l'activité cholinestérasique plasmatisque foetale. Chez les animaux ayant reçu, par voie orale, de la pyridostigmine marquée par une substance radioactive, on a observé la présence de radioactivité dans la plupart des tissus, à l'exception du cerveau, des graisses, du thymus et de la paroi intestinale.

Dans le cadre d'une étude comparative de la pharmacocinétique, la biodisponibilité orale, telle que mesurée selon le rapport aire sous courbe et établie chez 10 sujets sains ayant reçu du bromure de pyridostigmine (4 mg i.v. durant 30 minutes, et 60 mg par voie orale), était de 11,5% à 18,9% ($X=14,3\%$). La demi-vie moyenne du déclin de la concentration plasmatique après

l'administration orale était de 200 minutes, c'est-à-dire deux fois plus longue que la demi-vie d'élimination terminale après la perfusion intraveineuse (97 minutes), indiquant que l'absorption peut évoluer à une vitesse moindre que l'élimination.

La pyridostigmine est non seulement hydrolysée par les cholinestérases, mais elle est aussi métabolisée par les enzymes microsomiques dans le foie. Le principal métabolite de la pyridostigmine est le N-méthyl hydroxy-3 pyridium. Les patients atteints de myasthénie grave semblent métaboliser et excréter le médicament plus rapidement que les patients atteints d'une forme plus bénigne de la maladie. La pyridostigmine et ses métabolites sont excrétés dans l'urine par sécrétion tubulaire. Environ 10% de la dose administrée est excrété inchangé dans l'urine en 24 heures; toutefois, on a observé des variations individuelles considérables dans la vitesse d'excrétion urinaire chez les patients atteints de myasthénie grave.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative a été réalisée chez 35 sujets normaux, sains, adultes, de sexe masculin, à jeun. La vitesse et l'ampleur de l'absorption du bromure de pyridostigmine ont été mesurées et comparées à la suite d'une dose orale unique de comprimés de RIVA-PYRIDOSTIGMINE (bromure de pyridostigmine) ou de Mestinon[®]. Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous.

RIVA-PYRIDOSTIGMINE (1 x 60 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	RIVA-PYRIDOSTIGMINE	Mestinon ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%) [*]	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	205,6619 213,2765 (26,7978)	192,5928 198,9691 (25,9814)	106,79	100,08 – 113,94
ASC _I (ng.h/mL)	210,9354 218,4958 (26,3436)	197,5936 203,9755 (25,7287)	106,75	100,18 – 113,75
C _{MAX} (ng/mL)	46,6697 49,1606 (35,8679)	42,7042 44,7064 (31,6263)	109,29	100,22 – 119,17
T _{MAX} [§] (hr)	1,2500 (1,0000 – 3,0000)	1,5000 (0,7500 – 3,0000)	--	--
T _{1/2} [€] (hr)	4,3166 (26,9179)	4,5490 (21,7063)	--	--

*Exprimé sous forme de moindres carrés géométriques

† Mestinon[®] (Bromure de pyridostigmine) Comprimé 60 mg - Fabriqué par: Valeant Pharmaceuticals Amérique du Nord LLC, Bridgewater NJ 08807 USA

§Exprimé en tant que médiane (min - max)

€Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) seulement

TOXICITÉ

La toxicité aiguë du bromure de pyridostigmine chez les souris et les rats est résumée dans le tableau suivant:

TOXICITÉ AIGUË			
ANIMAL	VOIE	DL ₅₀ ± E.T.	SYMPTÔMES
Souris	i.v.	2,0 ± 0,8 mg/kg	Tremblements, réflexe de Straub, exophtalmie
Souris	i.m.	3,25 ± 0,2 mg/kg	Tremblements, exophtalmie, ptyalisme (séreux), sécrétion et écoulement de larmes, insuffisance respiratoire
Rats	i.v.	2,25 ± 0,2 mg/kg	Tremblements, horripilation, sécrétion et écoulement de larmes, larmes sanglantes, insuffisance respiratoire
Rats	i.m.	3,4 ± 0,3 mg/kg	Ptyalisme, tremblements, sécrétion et écoulement de larmes, larmes sanglantes

La DL₅₀ de la pyridostigmine chez les rats alimentés par voie orale a été enregistrée à 86 mg/kg de poids corporel.

Une évaluation, chez les rats, des modifications morphologiques attribuables à la pyridostigmine a révélé que l'insuffisance respiratoire est survenue en moins d'une heure et a provoqué la mort chez quatre des six animaux ayant reçu une seule dose orale de 80 mg/kg de poids corporel. Aucune mort spontanée n'est survenue chez les animaux ayant reçu une dose unique de 20 à 40 mg de pyridostigmine par kilogramme de poids corporel, bien que ces doses aient entraîné une baisse marquée de l'activité acétylcholinestérasique dans le sang entier et dans les érythrocytes. Les observations histologiques dans les muscles squelettiques de ces animaux ont révélé, particulièrement au niveau du diaphragme, des lésions graves non équivoques en moins de 24 heures, caractérisées par une nécrose fibrinoïde simple disséminée ou une nécrose de fibres groupées associée à des infiltrats de granulocytes polymorphonucléaires et de cellules lymphoïdes et histiocytaires. La coloration des plaques motrices dans les régions où la nécrose est apparue a révélé des modifications marquées des terminaisons nerveuses: leurs ramifications étaient surtout raréfiées, raccourcies et charnues.

RÉFÉRENCES:

1. American Hospital Formulary Service, Washington, D.C., The American Society of Hospital Pharmacists, 1982.
2. Aquilonius S.M. et coll. Pharmacokinetics and oral bioavailability of pyridostigmine in man. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18:423-428.
3. Kornfeld P. et coll. Metabolism of ¹⁴C labeled pyridostigmine in myasthenia gravis. Neurology 1970; 20:634-641.
4. Chan K. et coll. The isolation and determination of neostigmine, pyridostigmine and their metabolites in human biological fluids. J Pharmacol Methods 1978; 1:311-321.
5. Kornfeld P. et coll. Studies in myasthenia gravis: pyridostigmine-C¹⁴ metabolism after thymectomy. Neurology 1975; 25:998-999.
6. Somani S.M. et coll. Pyridostigmine metabolism in man. Clin Pharmacol Therap 1972; 13:393-399.
7. Hoar R.M. et Woo D. Reproduction studies of pyridostigmine bromide in rats. RCR N-22291, 11 février, 1970.
8. Adamsons K. Jr. et Joelson I. The effects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. A J Obst and Gynecol 1966; 96:437-460.
9. McNall P.G. et Jafarnia M. Management of myasthenia gravis in the obstetrical patient. Am J Obst and Gynecol 1965; 92:518-525.
10. Breyer-Pfaff U. et coll. Pyridostigmine kinetics in healthy subjects and patients with myasthenia gravis. Clin Pharmacol Therap 1985; 37:495-501.
11. 11 Fromherz K. et Pellmont B. Pharmakologische Wirkungen des MESTINON "Roche" (Dimethylcarbaminsäureester des 1-Methyl-3-osypyridinium bromid; Pyridostigmin bromid). Schweiz Med Wschr 1953; 49:1187-1190.
12. Gebbers J.-O. et coll. Acute toxicity of pyridostigmine in rats: histological findings. Arch Toxicol 1986; 58:271-275.
13. Monographie de produit MESTINON® (Comprimés de bromure de pyridostigmine, USP – 60 mg) – Bausch Health, Canada Inc. No. de contrôle : 228012, Date de révision : 3 juillet 2019.