

**AVERTISSEMENT:** La Pharmacie tient en stock différents médicaments étrangers dont la notice d'information n'est pas forcément en français. Afin de faciliter l'utilisation de ces produits, nous mettons à disposition ci-après une notice à but d'information en français sans valeur légale. Les informations sont reproduites sans modifications de sources diverses et concernent soit le produit en stock, soit un produit similaire disponible sur le marché français.

Pour plus d'informations, veuillez consulter l'Assistance pharmaceutique au 31 080.

**Produit HUG : MESTINON<sup>®</sup> cpr retard 180mg (1x20)**

**DCI :** pyridostigmine

**Code article :** 94878

**Provenance :** CH / reconditionnement HUG

**Produit similaire :** MESTINON<sup>®</sup> cpr retard 180mg

**Source d'information :** Compendium (consulté le 28.07.14)

## Mestinon®/- retard

*MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH*

### **Composition**

*Principe actif:* bromure de pyridostigmine.

*Excipients:*

*Comprimés:* lactose, Excipients pro compresso.

*Dragées:* saccharose, Excipients pro compresso obducto.

*Comprimés retard:* Excipients pro compresso obducto.

### **Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

1 comprimé contient 10 mg de bromure de pyridostigmine.

1 dragée contient 60 mg de bromure de pyridostigmine.

1 comprimé retard contient 180 mg de bromure de pyridostigmine.

### **Indications/Possibilités d'emploi**

Comprimés, dragées: atonie intestinale, constipation atonique. Myasthénie grave.

Comprimés retard: myasthénie grave.

### **Posologie/Mode d'emploi**

*Comprimés, dragées:*

*Posologie usuelle*

Au cours du traitement, il convient de prendre en considération que le plein effet se met en place progressivement, généralement en l'espace de 15 à 30 minutes.

*Atonie intestinale, constipation atonique:* 1 dragée à intervalles adaptés, par exemple toutes les 4 heures.

*Myasthénie grave pseudo-paralytique:* 1 à 3 dragées 2 à 4 fois par jour, éventuellement des doses plus élevées.

*Parésies centrales et périphériques (à titre expérimental):* 1 à 6 dragées par jour en fonction de la gravité du cas.

En cas de myasthénie grave, l'effet d'une dose dure environ 4 heures pendant la journée, alors que la nuit, lorsque l'activité physique est réduite, l'effet peut se prolonger plus longtemps et persister pendant environ 6 heures.

Il est conseillé de choisir les heures d'administration de manière que l'effet maximal corresponde aux exigences physiques les plus importantes, par exemple au lever et au moment des repas.

*Instructions spéciales pour le dosage chez l'enfant*

Le comprimé de 10 mg ne convient pas à une utilisation en pédiatrie. La dose appropriée conformément à l'âge du patient doit être préparée individuellement en accord avec les BPF (par exemple dans une pharmacie hospitalière).

En cas d'utilisation pédiatrique, la dose efficace doit être déterminée avec soin.

En cas de myasthénie néonatale, on préférera généralement un traitement à la néostigmine (Prostigmin®). Toutefois, lorsque cette substance ne semble pas adaptée, par exemple en raison d'effets secondaires cholinergiques trop importants, il est possible d'administrer Mestinon. Dans ces cas, il est possible de recommander comme valeur de référence une dose de 5 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures, sous forme de comprimés préparés à la dose correspondante et administrés 30 à 60 minutes avant les repas. La dose doit être réduite progressivement jusqu'à ce que le médicament puisse être arrêté.

Un traitement au-delà de la huitième semaine post-natale n'est requis que dans les rares cas de myasthénie infantile congénitale et familiale.

*Comprimés retard:*

*Posologie usuelle*

Un à 3 comprimés retard deux fois par jour.

Fondamentalement, la dose et la fréquence des prises dépendent de la sévérité de la maladie et de la réponse du patient au traitement. Les doses indiquées ci-dessus ne peuvent donc servir que de repère général, à adapter individuellement aux besoins de chaque patient.

Les quantités nommées peuvent être réduites ou – dans des cas individuels – dépassées.

Les comprimés retard sont à prendre avec beaucoup de liquide (de préférence un demi-verre ou un verre entier d'eau). La rainure de partage a uniquement pour but de faciliter la division du comprimé et ainsi sa déglutition; elle ne sert pas à diviser le comprimé en deux doses équivalentes. Le comprimé retard ne doit pas être divisé en parties plus petites, car cela pourrait mettre la libération prolongée de l'agent actif en question.

#### *Instructions spéciales pour le dosage*

Lorsqu'un patient traité par Mestion dragées avec 60 mg de principe actif doit passer aux comprimés retard, il faut tenir compte du fait que l'action de Mestion retard n'est pas plus puissante, mais seulement plus longue (6 à 8 heures, parfois plus longtemps, au lieu de 2 à 4 heures).

Le nombre de dragées ou de comprimés par prise individuelle reste le même, mais les comprimés retard sont pris moins souvent en 24 heures, de telle manière que le nombre de comprimés diminue mais que la dose totale reste constante. (Exemple: un patient qui prenait jusque-là 6 fois par jour 3 dragées Mestion contenant 60 mg de principe actif (=  $6 \times 3 \times 60$  mg = 1080 mg par jour) devra prendre à la place 2 fois par jour 3 comprimés Mestion retard (=  $2 \times 3 \times 180$  mg = 1080 mg par jour). Par la suite, il est généralement nécessaire d'ajuster la dose de Mestion retard aux besoins actuels du patient (dans le cas d'une maladie sévère, on utilisera des tests correspondants pour l'évaluation). Il peut éventuellement être judicieux d'effectuer l'ajustement dans des conditions stationnaires. La dose nécessaire de Mestion peut varier en cas d'infections ou d'autres facteurs interférents. Dans un tel cas, le médecin traitant doit être consulté sans attendre.

Pour couvrir un intervalle de prise trop court pour le comprimé retard ou en cas de besoin transitoirement accru, il est possible de combiner la prise avec les dragées Mestion contenant 60 mg de principe actif. (Exemple: pour pouvoir dormir la nuit sans symptômes, un patient doit prendre sa dernière dose de la journée à 22 h 00. Les comprimés Mestion retard pris pendant la journée (de 8 h 00 à 22 h 00) n'agissent cependant que jusqu'à 18 h 00. La période de 18 h 00 à 22 h 00 sera couverte par la prise de dragées Mestion 60 mg.)

Du fait de la similitude des symptômes cliniques observés en cas d'inefficacité du médicament (crise myasthénique) et de surdosage (crise cholinergique), la survenue de symptômes correspondants après l'administration de doses élevées exige une clarification au moyen de tests appropriés (par exemple au chlorure d'édrophonium) en respectant les mesures de sécurité qui s'imposent.

En cas d'utilisation du médicament en pédiatrie, la posologie appropriée doit être déterminée avec un soin particulier en ajustant la dose progressivement.

#### *Instructions spéciales pour la posologie (tous dosages confondus):*

##### *Patients souffrant de maladies rénales*

La pyridostigmine est éliminée en majeure partie sous forme inchangée par voie rénale. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale associée à une restriction de la clairance rénale, il peut être indiqué de réduire la dose. La dose doit toujours être ajustée en fonction des effets observés.

##### *Patients âgés et souffrant de maladies hépatiques:*

Aucune recommandation posologique particulière.

### **Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

En cas d'obstruction mécanique des voies digestives ou urinaires.

Mestion/Mestion retard ne doit pas être administré en même temps que des myorelaxants dépolarisants comme le suxaméthonium.

### **Mises en garde et précautions**

Une très grande prudence est de mise lorsque Mestinon/Mestinon retard est utilisé chez des patients présentant une maladie pulmonaire obstructive comme de l'asthme bronchique ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

La prudence est également recommandée dans les cas suivants: troubles du rythme cardiaque comme une bradycardie ou un bloc atrio-ventriculaire (les patients âgés ont davantage tendance à développer des arythmies que les jeunes adultes); insuffisance cardiaque décompensée; occlusion coronaire récente; hypotension; vagotonie; affections rénales; ulcère gastro-duodéal; intervention gastro-intestinale; épilepsie ou syndrome parkinsonien; hyperthyroïdie; diabète sucré.

Lorsque des patients atteints de myasthénie grave prennent des doses relativement élevées, l'administration d'atropine et d'autres anticholinergiques peut être nécessaire afin de contrer les effets muscariniques.

Pour tous les patients, le diagnostic différentiel doit distinguer une «crise cholinergique» résultant d'un surdosage de bromure de pyridostigmine d'une «crise myasthénique» liée à une aggravation de la maladie. Ces deux types de crises se manifestent par une faiblesse musculaire accrue. Mais tandis que dans le cas de la crise myasthénique, le traitement anticholinestérasique est renforcé, dans le cas d'une crise cholinergique, il faut interrompre immédiatement le traitement et prendre des mesures de soutien appropriées, y compris de soutien respiratoire.

Mestinon/Mestinon retard est essentiellement éliminé sous sa forme inchangée par voie rénale. Il doit donc être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux et il est possible que la dose doive être réduite chez ces patients. La dose nécessaire doit être déterminée individuellement en fonction des effets observés.

Mestinon/Mestinon retard doit être utilisé avec prudence lors d'une surdose importante de chlorure de suxaméthonium dans la mesure où cela peut entraîner une aggravation au lieu de l'élimination souhaitée du bloc neuromusculaire.

Les besoins en Mestinon/Mestinon retard peuvent être diminués après une thymectomie.

#### *Mestinon comprimés*

Les patients présentant des troubles congénitaux rares comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Mestinon dragées*

Les patients présentant des troubles congénitaux rares comme une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Interactions**

#### *Médicaments immunosuppresseurs*

La dose de Mestinon/Mestinon retard requise peut être diminuée en cas d'administration concomitante de médicaments comme des stéroïdes ou des immunosuppresseurs.

#### *Méthylcellulose*

La méthylcellulose empêche l'absorption du bromure de pyridostigmine. L'administration concomitante de médicaments contenant de la méthylcellulose en tant qu'excipient doit donc être évitée.

#### *Médicaments antimuscariniques*

L'atropine et la scopolamine contrecarrent l'effet muscarinique du bromure de pyridostigmine. Il faut tenir compte du fait que la baisse de motilité gastro-intestinale résultant de la prise de tels médicaments est susceptible de ralentir l'absorption du bromure de pyridostigmine.

#### *Myorelaxants*

Le bromure de pyridostigmine est un antagoniste des effets des myorelaxants non dépolarisés de type curare (p.ex. pancuronium et vécuronium). Le bromure de pyridostigmine est susceptible de prolonger l'effet du myorelaxant dépolarisant suxaméthonium (voir «Mises en garde et précautions»).

#### *Autres*

Les antibiotiques aminoglycosides, les anesthésiques locaux et certains anesthésiques systémiques, les antiarythmiques et d'autres médicaments qui influencent la transmission neuromusculaire peuvent interagir avec le bromure de pyridostigmine.

### **Grossesse/Allaitement**

La sécurité d'emploi du bromure de pyridostigmine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudiée.

Bien que, dans tous les cas, le risque potentiel pour la mère et l'enfant doit être mis en balance avec l'utilité potentielle, l'expérience acquise à ce jour montre que l'administration de bromure de pyridostigmine à des femmes enceintes atteintes de myasthénie grave n'a aucun effet négatif sur le déroulement de la grossesse.

Le bromure de pyridostigmine passe la barrière placentaire. Des doses trop élevées de pyridostigmine durant la grossesse doivent être évitées et le nouveau-né doit être examiné à la recherche d'éventuels effets indésirables.

Des études expérimentales portant sur la toxicité sur le développement, menées sur des rats et des lapins, ont montré que le bromure de pyridostigmine n'avait pas d'effets tératogènes en administration orale. En revanche, un taux de résorption accru et des retards de l'ossification ont été constatés chez les fœtus lorsque la mère avait reçu des doses toxiques. Dans une étude péri-/postnatale chez le rat, la prise de poids de la progéniture des femelles traitées était réduite (voir également «Données précliniques»).

L'administration intraveineuse de bromure de pyridostigmine est susceptible de provoquer des contractions prématurées (en particulier en fin de grossesse). On ignore si le risque de déclencher des contractions prématurément est présent également lors d'une administration orale.

Le médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après avoir soigneusement considéré le rapport utilité/risque et seulement pour des indications thérapeutiques strictes, avec un dosage soigneux et sous surveillance médicale.

#### *Allaitement*

On ne dispose que d'informations insuffisantes sur les effets du bromure de pyridostigmine sur le nouveau-né/les enfants. Les observations indiquent que seules des quantités négligeables de bromure de pyridostigmine passent dans le lait maternel. Lorsqu'un traitement est nécessaire, il faut surveiller le nourrisson afin de détecter tout effet possible ou cesser d'allaiter.

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Dans le cadre d'une compensation insuffisante de la maladie de base ou d'effets parasymphicotoniques en cas de surdosage relatif de Mestinon/Mestinon retard (myosis, troubles de l'accommodation), l'acuité visuelle et donc la capacité de réaction, de même que la capacité à utiliser des machines ou à conduire des véhicules peuvent être altérées.

### **Effets indésirables**

Comme tous les médicaments cholinergiques, Mestinon/Mestinon retard peut avoir des effets fonctionnels indésirables sur le système neurovégétatif.

Des effets indésirables muscariniques peuvent apparaître, tels que nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme et des sécrétions bronchiques, salivation et larmolement ainsi que bradycardie et myosis. Les effets indésirables nicotiniques sont principalement des crampes, des fasciculations et une faiblesse musculaires.

Les effets indésirables sont indiqués par système d'organes, selon les catégories de fréquences suivantes:

«Très fréquents» ( $\geq 1/10$ ), «fréquents» ( $< 1/10$ ,  $\geq 1/100$ ), «occasionnels» ( $< 1/100$ ,  $\geq 1/1000$ ), «rares» ( $< 1/1000$ ,  $\geq 1/10'000$ ), «très rares» ( $< 1/10'000$ ).

*Les effets indésirables suivants ont été observés. Leur fréquence est toutefois inconnue.*

#### *Troubles psychiatriques*

En présence d'altérations organiques du cerveau, il est possible que le traitement par Mestinon/Mestinon retard soit associé à des symptômes psychopathologiques pouvant aller jusqu'à une psychose ou que des symptômes préexistants soient aggravés.

### *Troubles oculaires*

*Fréquence inconnue:* myosis, larmolement accru, troubles de l'accommodation.

### *Troubles cardiaques*

*Fréquence inconnue:* arythmie (y compris bradycardie, tachycardie, bloc AV), syncope, hypotension (voir surdosage).

### *Organes respiratoires*

*Fréquence inconnue:* sécrétions bronchiques accrues en combinaison avec une obstruction.

### *Troubles gastro-intestinaux*

*Fréquence inconnue:* nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme, salivation accrue.

### *Peau*

*Rares:* éruption cutanée.

*Fréquence inconnue:* hyperhidrose.

Comme d'autres substances contenant du bromure, Mestinon/Mestinon retard peut provoquer dans de rares cas un exanthème qui disparaît en général rapidement après l'arrêt du traitement. La poursuite de l'utilisation de Mestinon/Mestinon retard ou d'autres préparations contenant du bromure est alors contre-indiquée.

### *Troubles musculosquelettiques*

*Fréquence inconnue:* faiblesse musculaire accrue, fasciculations musculaires, tremblements et baisse du tonus musculaire résultant de crampes.

### *Troubles rénaux et urinaires*

*Fréquence inconnue:* besoin d'uriner accru.

Les symptômes pouvant être le signe d'une crise cholinergique, il faut immédiatement consulter le médecin traitant afin de déterminer la cause des manifestations (voir «Surdosage»).

## **Surdosage**

Les signes d'un surdosage liés à des effets muscariniques peuvent être des crampes abdominales, une augmentation du péristaltisme, une diarrhée, des nausées, des vomissements, une augmentation des sécrétions bronchiques, une salivation, une hyperhidrose et un myosis.

Les effets indésirables nicotiniques se manifestent par des crampes et des fasciculations musculaires, ainsi que par une faiblesse généralisée allant jusqu'à une paralysie. Une hypotension allant jusqu'à un collapsus cardiovasculaire, une bradyarythmie pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiaque peuvent également survenir.

Les effets sur le système nerveux central peuvent englober une excitation, une confusion, une élocution perturbée, une nervosité, une irritation et des hallucinations visuelles.

Le traitement consiste en un arrêt immédiat de l'administration de Mestinon/Mestinon retard ou d'autres cholinergiques. En cas de dépression respiratoire sévère, il faut mettre une respiration artificielle en place. L'antidote spécifique consistera à administrer 1 à 2 mg de sulfate d'atropine lentement par voie intraveineuse. Selon les besoins, la même dose doit être administrée à intervalles de 5 à 30 minutes.

## **Propriétés/Effets**

Code ATC: N07AA02

La pyridostigmine, principe actif de Mestinon/Mestinon retard, est un inhibiteur de la cholinestérase qui se caractérise par une prise d'effet en douceur et une action cholinergique régulière d'une durée relativement longue diminuant progressive par la suite.

La pyridostigmine n'a d'action antagoniste que contre les myorelaxants non dépolarisants; elle a un effet synergique avec les dépolarisants.

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

La pyridostigmine, comme d'autres médicaments du même type, est incomplètement absorbée dans le tractus intestinal. Sa biodisponibilité, après administration orale, se situe entre 3 et 8%. L'utilisation par voie orale nécessite donc des doses sensiblement plus élevées que l'administration par voie parentérale.

#### *Distribution*

Les pics de concentration plasmatique à jeun se situent 1,5 à 2 heures environ après l'absorption de 120 mg de pyridostigmine. En cas de prise simultanée de nourriture, l'augmentation du taux de substance active est retardée.

Le volume de répartition se situe en moyenne à  $1,4 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$  kilo de poids corporel après administration intraveineuse.

La pyridostigmine ne se lie pas significativement aux protéines plasmatiques et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Pour obtenir l'effet thérapeutique désiré en cas de myasthénie grave, des concentrations plasmatiques de 20 à 60  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  sont nécessaires.

#### *Métabolisme*

La pyridostigmine est métabolisée en 3-hydroxy-N-méthylpyridine et en d'autres métabolites non identifiés.

#### *Élimination*

Pour la demi-vie d'élimination, des valeurs moyennes de 1,5 heure sont données, elles peuvent toutefois être multipliées par trois environ dans des cas isolés. La clairance plasmatique moyenne chez les personnes en bonne santé est évaluée à  $0,36\text{-}0,65 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . Il n'existe pas de données fiables sur la possibilité d'une accumulation de pyridostigmine inchangée ou de ses dérivés actifs. Étant donné que la posologie doit de toute manière être adaptée individuellement à chaque patient, cette question n'a toutefois aucune influence pratique. La pyridostigmine est éliminée en majeure partie (75 à 81%) sous forme inchangée par voie rénale. Une partie (18 à 21%) est retrouvée sous forme du dérivé 3-hydroxy-N-méthyle-pyridine dans l'urine. Les autres dérivés non identifiés représentent 1 à 4%.

#### *Remarque concernant Mestinon retard*

Le comprimé Mestinon retard contient le principe actif dans une matrice insoluble qui permet d'obtenir la libération prolongée. Ce support non assimilable apparaît dans les selles, ce qui ne doit pas faire croire que le principe actif n'a pas été entièrement absorbé.

#### *Cinétique pour certains groupes de patients*

Les troubles de la fonction hépatique n'ont aucune influence significative sur la cinétique de la pyridostigmine. En cas d'insuffisance rénale pathologique ou liée à la vieillesse, la valeur des demi-vies d'élimination peut être multipliée jusqu'à quatre fois environ et la clairance plasmatique, être réduite à environ un cinquième.

### **Données précliniques**

L'injection sous-cutanée de doses toxiques de bromure de pyridostigmine chez le rat a provoqué entre autres une salivation, des fasciculations, des tremblements et des difficultés respiratoires. Lors d'une administration orale de doses toxiques chez le rat, les animaux sont morts d'insuffisance pulmonaire aiguë. Des lésions de synapses neuromusculaires du diaphragme étaient objectivables à l'examen histologique. Une administration orale prolongée chez le rat a provoqué une inhibition de la cholinestérase plasmatique et de l'acétylcholinestérase érythrocytaire.

Au bout de trois mois de traitement avec des doses  $\geq 15 \text{ mg/kg}$ , une inhibition de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et la présence de tremblements ont été constatées chez le rat. Aux doses de 60 mg/kg, la mortalité des animaux traités était de 10%. Dans ce groupe, des modifications clinico-chimiques ont également été constatées. Aucune observation hématologique post-mortem ou histopathologique provoquée par le traitement n'a pu être mise en évidence dans un quelconque groupe de dosage.

Les tests standard *in vitro* et *in vivo* de toxicologie génétique n'ont fourni aucun indice suggérant un potentiel génotoxique cliniquement significatif du bromure de pyridostigmine.

Aucune étude préclinique n'a été effectuée sur la cancérrogénicité du bromure de pyridostigmine.

Des expérimentations animales sur la toxicité de reproduction ont été conduites avec des doses orales de bromure de pyridostigmine chez des rats. Elles n'ont révélé aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles. Aux doses élevées, on a constaté des pertes post-implantation qui étaient éventuellement dues à la stimulation cholinergique des femelles. Dans des études sur la toxicité sur le développement, l'administration de doses toxiques aux mères a entraîné un taux de résorption accru chez le rat et le lapin, et des retards de l'ossification ont été constatés chez les foetus chez le rat. Dans une étude péri-/postnatale, la prise de poids de la progéniture des femelles traitées était réduite.

### **Remarques particulières**

#### *Stabilité*

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

#### *Remarques concernant le stockage*

Conserver le médicament à température ambiante (15 à 25 °C) dans l'emballage d'origine fermé et hors de portée des enfants.

### **Numéro d'autorisation**

Comprimés: 19943 (Swissmedic).

Dragées: 19945 (Swissmedic).

Comprimés retard: 56387 (Swissmedic).

### **Présentation**

Comprimés 10 mg: 250 [B]

Dragées 60 mg: 150 [B]

Comprimés retard 180 mg: 100 [B]

### **Titulaire de l'autorisation**

MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH, 8602 Wangen-Brüttisellen.

### **Mise à jour de l'information**

Août 2013.