

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTENSILON®

Chlorure d'édrophonium pour injection, USP

10 mg/mL

Antagoniste neuromusculaire non dépolarisant

**Valeant Canada S.E.C.
2150, boulevard St-Elzéar, Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8**

**Date de rédaction :
Le 13 juin 2005**

**Mise à jour de l'adresse :
Le 4 septembre 2014**

Numéro de contrôle de la présentation : 099068

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTensilon®

Chlorure d'édrophonium pour injection, USP

10 mg/mL

Antagoniste neuromusculaire non dépolarisant

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'édrophonium est un agent anticholinestérasique dont l'effet est rapidement réversible. Le médicament se lie brièvement au site anionique de l'acétylcholinestérase, ce qui bloque le site de liaison de l'acétylcholine et inhibe son hydrolyse. En conséquence, l'acétylcholine s'accumule au niveau des synapses cholinergiques et son effet est prolongé et exacerbé. Par conséquent, l'édrophonium favorise une réponse cholinergique généralisée de courte durée, y compris un myosis, une augmentation du tonus intestinal et des muscles squelettiques, une constriction des bronches et des uretères, une bradycardie et une stimulation de la sécrétion des glandes salivaires et sudoripares. La stimulation vagale produite par l'édrophonium abrège la période réfractaire relative du muscle auriculaire et a un effet dépresseur sur la conduction par le nœud auriculo-ventriculaire (AV). De plus, l'édrophonium a un effet cholinomimétique direct sur les muscles squelettiques qui est plus important que celui de la plupart des autres médicaments anticholinestérasiques.

En raison de sa structure d'ammonium quaternaire, à des doses modérées, l'édrophonium ne traverse pas la membrane hémato-encéphalique pour exercer des effets sur le système nerveux central. Toutefois, à des doses extrêmement élevées, il engendre une stimulation, puis une dépression du système nerveux central, en plus d'un bloc neuromusculaire dépolarisant et peut entraîner une dépression respiratoire, la paralysie et la mort.

PHARMACOCINÉTIQUE

Lors d'une administration parentérale, l'effet de l'édrophonium est plus rapide et de moins longue durée que celui de la néostigmine, de la pyridostigmine ou de l'ambénonium. Après une administration par intraveineuse, les effets de l'édrophonium sur les muscles squelettiques débutent après 30 à 60 secondes et ont une durée de 5 à 10 minutes, bien que l'on ait rapporté que les effets peuvent durer jusqu'à 30 minutes chez les patients atteints de myasthénie grave qui reçoivent de l'édrophonium pour la première fois. Des effets cumulatifs ont été observés après plusieurs administrations d'édrophonium i.v. à faible dose, toutes les 30 minutes. Après injection intramusculaire, les effets sur les muscles squelettiques se font sentir en 2 à 10 minutes et durent de 5 à 30 minutes. L'édrophonium n'est pas hydrolysé par les cholinestérases, mais sa dégradation et son mode d'excrétion n'ont pas été clairement élucidés.

INDICATIONS

Myasthénie grave

Tensilon® (édrophonium) est généralement le médicament de choix lors du diagnostic différentiel de la myasthénie grave. Tensilon® pourrait être particulièrement utile pour évaluer la force des muscles crâniens. Il a été rapporté que le test au Tensilon® permet d'établir avec certitude un diagnostic de myasthénie grave chez 90 à 95 % des patients soupçonnés d'être atteints de la maladie, y compris les nouveau-nés.

Tensilon® est aussi utile pour ajuster la posologie d'autres agents anticholinestérasiques chez les patients atteints de myasthénie grave. En raison de sa courte durée d'action, l'édrophonium n'est pas utile comme traitement d'entretien en cas de myasthénie grave.

Le médicament peut aussi être administré pour différencier les crises cholinergiques des crises myasthéniques une fois les voies respiratoires sous contrôle.

Tensilon® est aussi utile quand un antagoniste du curare est nécessaire pour renverser le bloc neuromusculaire causé par le curare, la tubocurarine, le triéthiodure de gallamine ou la diméthyltubocurarine. Il n'est **pas** efficace pour contrer les effets du bromure de

décaméthonium et du chlorure de succinylcholine. Il peut être utilisé comme médicament d'appoint dans le traitement de la dépression respiratoire causée par un surdosage de curare.

CONTRE-INDICATIONS

Tensilon® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux agents anticholinestérasiques. Les patients hyperréactifs au Tensilon® (édrophonium) présentent une grave réaction cholinergique au médicament. Par conséquent, une injection de sulfate d'atropine doit toujours être à portée de mains comme antagoniste des effets muscariniques de l'édrophonium. Cette réaction cholinergique, qui cause une faiblesse musculaire et une fibrillation musculaire en plus des effets muscariniques, peut être faussement interprétée comme une réaction négative au test diagnostique de la myasthénie grave.

Tensilon® est contre-indiqué chez les patients présentant un blocage mécanique de l'intestin ou des voies urinaires.

MISES EN GARDE

Il faut administrer Tensilon® avec précaution chez les patients présentant des symptômes de faiblesse myasthénique qui reçoivent aussi des agents anticholinestérasiques, puisque les symptômes du surdosage des médicaments anticholinestérasiques (crise cholinergique) peuvent être similaires à ceux d'une dose insuffisante (faiblesse myasthénique).

Quand Tensilon® est administré pour diagnostiquer une myasthénie grave ou pour évaluer la posologie d'un traitement anticholinestérasique contre la myasthénie grave, il faut garder à l'esprit que des groupes musculaires peuvent répondre différemment à une même dose d'agent anticholinestérasique, avec une faiblesse dans un groupe musculaire mais une augmentation de la force dans un autre. Les muscles du cou ainsi que ceux de la mastication et de la déglutition sont généralement les premiers muscles affaiblis par un surdosage, suivis des muscles de la ceinture scapulaire et des membres supérieurs et finalement ceux de la ceinture pelvienne ainsi que les muscles extraoculaires et ceux des

jambes. La capacité vitale du patient doit être évaluée régulièrement au cours du test diagnostique de la myasthénie grave et l'accès à des installations de réanimation cardiopulmonaire, de surveillance cardiaque, d'intubation endotrachéale et de respiration assistée doit être assuré lors de l'administration de Tensilon®, surtout chez les patients sous digitaline.

Il faut aussi envisager la possibilité que les patients puissent être réfractaires aux agents anticholinestérasiques pendant des périodes plus ou moins brèves ou prolongées. Pendant de telles périodes, le patient doit être surveillé de près et une assistance respiratoire peut être nécessaire. La dose d'agents anticholinestérasiques doit être réduite ou le traitement interrompu jusqu'au rétablissement de la réponse.

Tensilon® doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'asthme bronchique et chez ceux qui reçoivent un glucoside cardiotonique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La prudence est aussi de mise chez les patients présentant des arythmies cardiaques. Des cas isolés d'arrêt cardiorespiratoire ont été signalés après l'administration de Tensilon®. L'hypothèse selon laquelle il pourrait s'agir d'effets vagotoniques a été émise.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il faut administrer ce médicament avec prudence chez les patients présentant des symptômes de faiblesse myasthénique qui prennent aussi des anticholinestérasiques. Puisque les symptômes de surdosage anticholinestérasique (crise cholinergique) peuvent ressembler à ceux d'une dose insuffisante (faiblesse myasthénique), l'administration de ce médicament peut aggraver l'état de ces patients (voir la section SURDOSAGE).

Tensilon® n'a pas d'effet antagoniste sur le bloc de phase I généré par les relaxants musculaires dépolarisants, comme la succinylcholine et le décaméthonium, et peut même le prolonger. Tensilon® peut renverser de manière transitoire un bloc de phase II bien établi (désensibilisation). Tensilon® a des effets antagonistes sur effets des relaxants musculaires non dépolarisants (p. ex., atracurium, gallamine, métocurine, pancuronium, tubocurarine, vécuronium), mais la courte durée d'action de l'édrophonium limite son utilité thérapeutique à cet effet.

L'atropine a des effets antagonistes sur les effets muscariniques de Tensilon® et cette interaction est utilisée pour contrer les symptômes muscariniques associés à la toxicité de Tensilon®.

Une digitalisation pourrait augmenter la sensibilité du cœur à Tensilon®. Un patient ayant reçu grande quantité de digoxine a présenté un bloc AV et une asystolie ventriculaire prolongée après avoir reçu de l'édrophonium par voie i.v. lors du diagnostic de tachyarythmie supraventriculaire.

CARCINOGENÈSE, MUTAGENÈSE ET ALTÉRATION DE LA FERTILITÉ

Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir cancérigène ou mutagène de Tensilon®.

Aucune étude n'a porté sur les effets de Tensilon® sur la fertilité.

GROSSESSE

Effets tératogènes : Aucune étude n'a porté sur les effets de Tensilon® sur la reproduction. Toutefois, comme d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, Tensilon® contient une structure d'ammonium quaternaire et, par conséquent, on s'attend à ce qu'il ne traverse la barrière placentaire que dans une faible mesure. On ne sait pas non plus si Tensilon® peut nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Tensilon® ne doit être administré par voie intraveineuse à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Effets non tératogènes : Aucune étude appropriée n'a porté sur les effets de l'édrophonium avant ou après la naissance. Les médicaments anticholinestérasiques peuvent causer une irritabilité utérine et induire un travail prématuré s'ils sont administrés à des femmes enceintes dont le terme approche.

Femmes qui allaitent

On ignore si Tensilon® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. S'il est nécessaire d'administrer Tensilon® à une femme qui allaite, le nourrisson ne doit pas être nourri au sein immédiatement après l'administration du médicament à la mère en raison de la possibilité d'effets indésirables graves causés par Tensilon® au nourrisson allaité.

Pédiatrie

Voir la section POSOLOGIE et ADMINISTRATION.

EFFETS INDÉSIRABLES

Il faut surveiller attentivement l'apparition de réactions cholinergiques graves chez les personnes hyperréactives. Chez les patients en crise myasthénique pendant un test au Tensilon® (chlorure d'édrophonium), il faut surveiller toute bradycardie ou tout arrêt cardiaque et toutes réactions cholinergiques en cas de surdosage. Les réactions suivantes aux agents anticholinestérasiques peuvent survenir, même si toutes n'ont pas été signalées avec l'administration de Tensilon®, probablement en raison de sa courte durée d'action et de ses indications limitées :

Système cardiovasculaire : arythmies (surtout une bradycardie), chute du débit cardiaque causant une hypotension.

Système respiratoire : augmentation des sécrétions trachéobronchiques, laryngospasme, constriction bronchiolaire, paralysie des muscles respiratoires, paralysie respiratoire centrale.

Système nerveux central : convulsions, dysarthrie, dysphonie, dysphagie.

Système musculosquelettique : fibrillation musculaire, faiblesse.

Système gastro-intestinal : nausées, vomissements, crampes abdominales, augmentation des sécrétions salivaires, sécrétions gastriques et intestinales, augmentation du péristaltisme, diarrhée.

Système génito-urinaire : augmentation de la fréquence des mictions et incontinence.

Ophthalmologie : augmentation du larmoiement, diplopie, constriction des pupilles, spasme d'accommodation, hyperémie conjonctivale.

Divers : diaphorèse.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Manifestations : Un surdosage par Tensilon® peut causer une crise cholinergique caractérisée par des nausées, des vomissements, des diarrhées, une salivation excessive et une transpiration abondante, une augmentation de la production de sécrétions bronchiques, un myosis, un larmoiement, une bradycardie ou une tachycardie, un cardiospasme, un bronchospasme, une hypotension, une incoordination, une vision trouble, des crampes musculaires, de la faiblesse et une fibrillation musculaire et une paralysie. Un décès peut être causé par arrêt cardiaque, une paralysie respiratoire ou un œdème pulmonaire. Chez les patients atteints de myasthénie grave, qui sont les plus prédisposés au surdosage, une fibrillation musculaire et des effets secondaires parasymphomimétiques peuvent être légers ou absents, ce qui rend la crise cholinergique difficile à distinguer de la crise myasthénique.

Traitement : Dans le traitement du surdosage par Tensilon®, il faut avant tout s'assurer que la respiration reste adéquate. Il peut être nécessaire d'effectuer une trachéotomie, une

aspiration bronchique et un drainage postural afin de garder les voies aériennes dégagées; au besoin, une assistance respiratoire peut être assurée de façon mécanique ou par oxygénothérapie. La fonction cardiaque doit faire l'objet d'un suivi serré jusqu'à ce que l'état du patient se soit stabilisé. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de crise ou de choc, le cas échéant. L'administration de Tensilon® doit être interrompue sans attendre et de 0,4 à 0,5 mg de sulfate d'atropine doivent être administrés par intraveineuse. Des doses supplémentaires d'atropine peuvent être administrées toutes les 3 à 10 minutes, au besoin, pour contrôler tout symptôme muscarinique, mais il est rare qu'il faille plus de 2 mg étant donné la courte durée d'action de l'édrophonium. En cas d'obstruction des voies aériennes par d'abondantes sécrétions bronchiques, il est possible d'administrer jusqu'à 1,2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse et de nouveau toutes les 20 minutes jusqu'à ce que la production des sécrétions soit sous contrôle. Il faut éviter un surdosage par atropine, ce qui pourrait entraîner des sécrétions tenaces et des impactions mucoïdes dans les bronches. Il faut garder à l'esprit que, contrairement aux effets muscariniques, les effets sur les muscles squelettiques et la paralysie respiratoire qui peuvent résulter d'un surdosage par Tensilon® ne sont pas atténués par l'atropine.

REMARQUE : La DL₅₀ de Tensilon® après administration par voie intraveineuse chez la souris est de 9 mg/kg et de 18,6 mg/kg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Diagnostic de myasthénie grave

En vue du diagnostic de myasthénie grave, l'administration de tous les médicaments anticholinestérasiques doit être interrompue **au moins 8 heures** avant l'administration de Tensilon®. La réponse au placebo doit être établie avant d'administrer Tensilon® en mesurant la force musculaire avant et après l'injection de sulfate d'atropine ou de chlorure de sodium; cette procédure peut être particulièrement importante chez les patients présentant une faiblesse légère et chez ceux dont la faiblesse dépend fortement de facteurs affectifs. La force musculaire des muscles crâniens mesurée avant et après

l'injection est généralement plus exacte, car son action y est moins soumise à des variations. De façon générale, lors d'un test au Tensilon®, il n'est pas nécessaire d'administrer du sulfate d'atropine pour prévenir ou renverser une éventuelle réaction cholinergique, mais de l'atropine doit être à portée de mains, surtout dans le cas des patients âgés.

Pour le diagnostic de la myasthénie grave chez l'adulte, utiliser une seringue contenant 10 mg de Tensilon®, en administrant 2 mg par voie intraveineuse toutes les 15 à 30 secondes. En cas de réaction cholinergique, il faut interrompre le test et administrer de 0,4 à 0,5 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse. Si l'administration de Tensilon® n'entraîne aucune réaction, les 8 mg de médicament qui restent peuvent être administrés 45 secondes plus tard; certains patients (surtout ceux qui font de l'embonpoint) peuvent avoir besoin de doses plus importantes. Au besoin, le test peut être répété 30 minutes plus tard.

Pour le diagnostic de myasthénie grave chez les enfants de 34 kg ou moins, la dose initiale de Tensilon® i.v. peut être de 1 mg; chez les enfants de 34 kg et plus, la dose initiale peut être de 2 mg. En cas de réaction cholinergique après la dose initiale, il faut interrompre le test et administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse. Si aucune réponse n'est observée 45 secondes après l'administration initiale de Tensilon®, 1 mg du médicament peut être administré toutes les 30 à 45 secondes jusqu'à une dose cumulative maximale de 5 mg chez les enfants de 34 kg ou moins, et jusqu'à une dose de 10 mg chez les enfants de plus de 34 kg. Il est aussi possible d'administrer aux enfants une dose totale de 0,2 mg/kg ou de 6 mg/m² par voie intraveineuse. Un cinquième de cette dose doit être administré en une minute, puis le reste de la dose si aucune réponse n'est observée dans les 45 secondes. Les nourrissons peuvent recevoir une dose totale de 0,5 mg par voie intraveineuse.

Chez l'adulte, la dose intramusculaire de Tensilon® pour le diagnostic de la myasthénie grave est généralement de 10 mg. En cas de réaction cholinergique, une dose de 2 mg doit être administrée 30 minutes plus tard par voie intramusculaire pour écarter la possibilité d'une réaction faussement négative. Chez les enfants, pour le diagnostic d'une myasthénie grave, la dose intramusculaire peut être de 2 mg si leur poids est de 34 kg ou moins et de

5 mg si leur poids est de plus de 34 kg. Les nourrissons peuvent recevoir une dose de 0,5 à 1,0 mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Chez des patients atteints de myasthénie grave, l'administration de Tensilon® par voie intraveineuse a été suivie d'une augmentation transitoire très importante de la force musculaire, associée à moins d'effets secondaires muscariniques et de fibrillation musculaire que chez les patients non atteints de myasthénie grave; une augmentation de la pression intraoculaire de 2 à 5 mmHg a aussi été observée. Tous les signes associés au test par voie intraveineuse peuvent aussi être observés avec les tests par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais il faut attendre de 2 à 10 minutes avant d'obtenir une réaction. Chez les patients atteints d'autres myopathies, comme une polymyosite, une dystrophie musculaire ou un « syndrome myasthénique », une légère amélioration de la force musculaire peut être observée après l'administration de Tensilon®, mais une réaction marquée à l'administration d'anticholinestérase n'est observée que chez les patients atteints de myasthénie grave.

Réaction myasthénique ¹	Réaction adéquate ²	Réaction cholinergique ³	
Force musculaire (ptose, diplopie, dysphonie, dysphagie, dysarthrie, respiration, force des membres)	Augmentée	Inchangée	Diminuée
Fibrillation musculaire (muscles orbiculaires des paupières, muscles faciaux, muscles des membres)	Absente	Présente ou Absente	Présente ou Absente
Effets secondaires (larmolement, diaphorèse, salivation, crampes abdominales, nausées, vomissement, diarrhée)	Absents	Minimes	Graves

¹ **Réponse myasthénique** - Présente si la myasthénie n'est pas traitée et peut servir à établir le diagnostic; chez les patients en traitement, indique que le traitement n'est pas adéquat.

² **Réponse adéquate** - Observée chez les patients en traitement une fois la dose stabilisée; réponse type chez les personnes normales. En plus de cette réponse chez les patients non myasthéniques, un phénomène de fermeture volontaire des paupières chez les patients névrosés est souvent observé.

³ **Réponse cholinergique** - Observée chez les patients myasthéniques surtraités par des médicaments anticholinestérasiques.

Évaluation du traitement anticholinestérasique

Pour vérifier la justesse du traitement des patients atteints de myasthénie grave à l'aide d'autres agents anticholinestérasiques, de 1 à 2 mg de Tensilon® peuvent être administrés par voie intraveineuse une heure après administration du médicament par voie orale utilisé dans le cadre du traitement. Une augmentation transitoire de la force musculaire et une amélioration subjective sans fibrillation musculaire ou effets secondaires muscariniques surviennent chez les patients ayant besoin de médicaments anticholinergiques supplémentaires. Si la dose est insuffisante, la dose d'ambénonium, de

pyridostigmine ou de néostigmine doit être augmentée de façon graduelle jusqu'à obtenir une réponse « adéquate » ou normale à l'administration de Tensilon®. Une diminution de la force musculaire, parfois accompagnée de fibrillation musculaire et de symptômes muscariniques graves, est généralement observée chez les patients qui reçoivent des doses excessives d'un anticholinestérasique. Parfois, les patients recevant des doses excessives ne répondent pas à l'administration de Tensilon®; par conséquent, il faut envisager la possibilité de provoquer une crise cholinergique avant d'augmenter la dose de médicament anticholinestérasique chez les patients dont la réponse à Tensilon® reste ambiguë. Chez les patients myasthéniques traités de façon adéquate, aucune modification de la force musculaire n'est observée après l'administration de Tensilon®, et, le cas échéant, les effets secondaires sont légers. Au moment de l'ajustement de la dose, les patients devraient passer un test au Tensilon® tous les 1 à 3 jours, car la réponse à une modification de la dose administrée par voie orale ne peut se manifester qu'après plusieurs jours.

Distinction entre crise cholinergique et crise myasthénique

Avant l'administration de Tensilon® pour pouvoir distinguer une crise cholinergique d'une crise myasthénique, la respiration du patient doit être contrôlée sans attendre en cas d'apnée afin d'éviter tout arrêt cardiaque ou tout dommage irréversible au système nerveux central. Tensilon® ne doit pas être administré si les échanges des gaz respiratoires sont inadéquats. Lors du test visant à distinguer une crise cholinergique d'une crise myasthénique, la seringue ne doit pas contenir plus de 2 mg de Tensilon®. D'abord, 1 mg du médicament peut être administré par voie intraveineuse et la fonction cardiaque étroitement surveillée. Si la dose initiale ne semble pas nuire au patient, le reste de la dose peut être administré une minute plus tard. En cas de **crise cholinergique**, l'administration de Tensilon® entraîne une augmentation de la production de sécrétions oropharyngées et une plus grande faiblesse des muscles de la respiration. S'il s'agit d'une **crise myasthénique**, l'administration de Tensilon® améliore résolument la fonction respiratoire et le patient peut être traité par l'administration par voie intraveineuse d'un médicament anticholinestérasique à action prolongée. Si la fonction respiratoire ne

s'améliore pas après l'administration de 2 mg de Tensilon®, il est généralement préférable d'interrompre l'administration de tout médicament anticholinestérasique et d'assurer une ventilation adéquate en pratiquant une trachéotomie avec assistance respiratoire, au besoin.

Intervention chirurgicale

Pour inverser l'effet des agents non dépolarisants bloquant la jonction neuromusculaire après une intervention chirurgicale, une dose de 10 mg de Tensilon® peut être administrée par voie intraveineuse pendant 30 à 45 secondes et répétée toutes les 5 à 10 minutes, au besoin, jusqu'à un maximum de 40 mg. Si une dose élevée de Tensilon® (15 mg) est nécessaire, elle doit être précédée par l'administration d'une dose de 0,4 à 1,6 mg de sulfate d'atropine par intraveineuse, en fonction de (l'âge et du poids du patient). En raison de sa courte durée d'action, Tensilon® ne doit pas être administré avant l'agent bloquant neuromusculaire : il doit être administré au moment où il est nécessaire qu'il agisse. L'effet de chaque dose de Tensilon® sur la respiration doit être surveillé de près avant d'administrer de nouvelles doses, toujours avec une assistance respiratoire. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pour éviter toute « recurarisation » ou toute dépression respiratoire. Le rétablissement du patient peut tarder en présence d'une faiblesse extrême, d'une hypokaliémie, d'une carcinomatose ou avec l'administration concomitante de certains antibiotiques à large spectre (p. ex., aminoglycosides) ou d'anesthésiques, dont l'éther. La fonction respiratoire doit être satisfaisante et la transmission neuromusculaire redevenue normale avant de cesser de recourir à une assistance respiratoire.

Une dose de 10 mg de chlorure d'édrophonium a été administrée par intraveineuse en vue de caractériser la phase de blocage neuromusculaire non dépolarisant; seul un bloc de phase II (désensibilisation) bien établi peut être inversé par le chlorure d'édrophonium.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre :	Chlorure d'édrophonium
Nom chimique :	(1) Chlorure de <i>N</i> -éthyl-3-hydroxy- <i>N,N</i> - diméthylbenzenaminium (2) Chlorure de (3-hydroxyphényl) diméthyléthylammonium
Formule chimique :	$C_{10}H_{16}ClNO$

Formule développée :

Masse moléculaire : 201,70

Description : Le chlorure d'édrophonium est un agent parasymphomimétique cholinergique) ammonium quaternaire synthétique Il se présente sous forme de poudre blanche cristalline au goût amer avec des solubilités approximatives de 2 g/mL dans l'eau et de 200 mg/mL dans l'alcool à 25 °C. Le chlorure d'édrophonium pour injection a un pH de 5 à 5,8.

COMPOSITION

Tensilon® (chlorure d'édrophonium) à 10 mg/mL pour injection parentérale contient :

- Chlorure d'édrophonium
- Acide citrique monohydraté
- Phénol
- Citrate de sodium
- Sulfite de sodium anhydre

PRÉSENTATION

Tensilon® (chlorure d'édrophonium) 10 mg/mL est offert en flacons multidoses de 10 mL dans des paquets de 10 flacons.

PHARMACOLOGIE

Le chlorure d'édrophonium est faiblement absorbé par la conjonctive, la peau et les poumons puisque sa charge permanente le rend relativement insoluble dans les lipides. De la même manière, des doses beaucoup plus importantes sont nécessaires pour l'administration orale que pour l'injection parentérale : il n'est donc pas utilisé par voie orale. La voie métabolique de l'édrophonium n'a pas été élucidée, mais il est reconnu que le médicament n'est pas soumis à une hydrolyse par les cholinestérases. La demi-vie moyenne d'élimination est de 110 minutes et l'excrétion rénale compte pour environ 70 pour cent de l'élimination du médicament.

Dans les études chez l'animal (la souris), il a été montré que la dose anticurare de transmission neuromusculaire était de 0,2 mg/kg alors que la dose efficace dans un muscle dénervé était de 10 µg et que la concentration efficace sur la motilité intestinale était de 2×10^{-5} g/cc. Une dose de 0,1 mg/kg administrée par voie intraveineuse a entraîné une stimulation très rapide de l'intestin intact d'un chat, rapidement suivie par une relaxation. L'édrophonium a potentialisé l'effet dépresseur de l'acétylcholine chez le chien pendant environ quinze minutes, mais la réponse de dépression à la stimulation vagale n'a pas été potentialisée. L'effet de l'édrophonium, en tant qu'antagoniste de la paralysie due à la tubocurarine dans la préparation du nerf sciatique du tibia antérieur chez les chats, sur la transmission neuromusculaire a été rapide et de courte durée (moins de 10 minutes). La potentialisation de la contraction musculaire était aussi rapide et de courte durée. La dose potentialisante était huit fois supérieure à la dose curarisante, ce qui a permis d'établir l'indice d'innocuité. Cet effet est dû à un effet dépolarisant direct au niveau de la jonction neuromusculaire et par la capacité de potentialiser l'acétylcholine de façon directe.

TOXICITÉ

Le tableau ci-dessous résume la toxicité aiguë du chlorure d'édrophonium chez différentes espèces animales :

Toxicité aiguë DL₅₀ (mg/kg)

Espèce animale	Voie d'administration			
	i.p.	i.v.	s.c.	orale
Souris	37±2,6	9,0±1,0	130±4,0	600±126
Lapin		28,5±7,0		
Chien		15,0±1,0		

Toxicité chronique

Une dose de 0,5 mg/kg de chlorure d'édrophonium a été administrée par voie intraveineuse à 3 lapins et une dose de 1,0 mg/kg à 4 lapins pendant 5 jours par semaine pendant 13 semaines. La numération globulaire a été obtenue avant le début du traitement, après 6 semaines de traitement et de nouveau après 13 semaines de traitement. Les données n'ont révélé aucune modification anormale du nombre de globules rouges et de leucocytes, de l'hémoglobémie, de la numération différentielle ou du temps de coagulation. Le lapin a bien toléré la molécule. Aucun effet toxique n'a été observé sur la croissance. Aucune modification pathologique n'a été observée lors de l'autopsie.

De l'édrophonium a été administré par voie intraveineuse à des chiens 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Les protocoles de traitement étaient les suivants : 0,05 mg/kg (3 chiens); 0,25 mg/kg (3 chiens); 0,5 mg/kg (3 chiens); et édrophonium à 0,5 mg/kg et atropine à 0,25 mg/kg (3 chiens). Six chiens ont servi de témoins. Les variations de poids et des données hématologiques ont été similaires chez les chiens traités et les chiens témoins. Deux chiens traités au moyen de 0,5 mg/kg d'édrophonium et un chien témoin sont morts. Aucun effet délétère n'a été observé chez les chiens traités au moyen des doses de 0,05 mg/kg et de 0,25 mg/kg. Aucun effet délétère n'a été observé chez les chiens traités au moyen de 0,5 mg/kg d'édrophonium et de 0,25 mg/kg d'atropine.