

MONOGRAPHIE

Pr**SALAGEN**^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine

Cholinomimétique

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4, Ireland

DATE DE RÉVISION :
28 février 2020

Distribué par
Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard
Brantford Ontario
N3S 7X6

N° de contrôle : 235967

® Marque déposée de Mercury Pharma Group Limited, utilisée sous licence par Amdipharm Limited

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	34

PrSALAGEN^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
orale	comprimé à 5 mg	cire de carnauba, hypromellose, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, acide stéarique, dioxyde de titane <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) sont indiqués pour :

- le traitement des symptômes de la xérostomie (sécheresse de la bouche) due à un hypofonctionnement des glandes salivaires provoqué par une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou;
- le traitement des symptômes de la xérostomie (sécheresse de la bouche) et de la xérophtalmie (sécheresse des yeux) chez les patients souffrant du syndrome de Sjögren.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) n'ont pas été étudiées chez les personnes de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- chez les patients souffrant d'asthme non maîtrisé;
- si la survenue d'un myosis n'est pas souhaitable (c.-à-d. en cas d'iritis aiguë ou de glaucome à angle fermé); et
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la pilocarpine ou à tout autre excipient des comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La toxicité de la pilocarpine est caractérisée par une exagération de ses effets parasympathomimétiques.

Système cardiovasculaire

Maladie cardiovasculaire : Les effets médicamenteux cardiovasculaires proportionnels à la dose de la pilocarpine comprennent l'hypotension artérielle, l'hypertension artérielle, la bradycardie et la tachycardie. Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent se révéler incapables de compenser les modifications hémodynamiques et les troubles du rythme transitoires provoqués par la pilocarpine. L'œdème pulmonaire a été rapporté comme étant une complication due à la toxicité de la pilocarpine. Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire importante.

Dépendance/tolérance

Risque de dépendance : Il n'existe pas de risque de dépendance avec le chlorhydrate de pilocarpine (aucun cas de dépendance n'a été signalé). On n'a décrit aucun cas de syndrome de sevrage de la pilocarpine, que ce soit chez l'animal ou chez l'être humain. Les effets médicamenteux du produit, autres que ceux sur la salivation, ne sont pas source de plaisir, et il n'y a donc pas de raison de craindre un usage abusif de cette substance.

Appareil digestif

Troubles digestifs : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) à des patients présentant une cholélithiase ou une autre affection des voies biliaires avérée ou soupçonnée. Des contractions de la vésicule biliaire et du muscle lisse biliaire pourraient entraîner des complications, notamment une cholécystite, une cholangite et une obstruction biliaire.

Les agonistes cholinergiques, comme le chlorhydrate de pilocarpine, peuvent augmenter la sécrétion acide. Il faut tenir compte de cette possibilité lors du traitement de patients souffrant d'un ulcère gastroduodéal évolutif.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : On a observé une diminution de la clairance plasmatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). On veillera à utiliser une dose quotidienne réduite en début de traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée, et à l'augmenter graduellement par la suite, jusqu'à la posologie de 5 mg, 3 ou 4 fois par jour, dans la mesure où cette augmentation est sûre et bien tolérée (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*). On ne dispose pas de données pharmacocinétiques sur l'administration d'une dose quelconque de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) à des patients présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de classe C). Par conséquent, on ne recommande pas l'emploi de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave. Toutefois, s'il est cliniquement nécessaire de l'employer, on administrera le médicament avec une prudence extrême (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

Système nerveux

Troubles du SNC : Les agonistes cholinergiques, comme le chlorhydrate de pilocarpine, peuvent entraîner des effets proportionnels à la dose sur le système nerveux central. Il faut tenir compte de cette possibilité lorsqu'on traite des patients présentant des troubles cognitifs sous-jacents.

Fonction visuelle

Vision et activités dangereuses : On a rapporté que l'administration oculaire de pilocarpine provoque une vision floue et des anomalies de la profondeur de vision, ce qui peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle, en particulier la nuit et chez les patients présentant des altérations du cristallin. Il faut mettre en garde les patients qui reçoivent un traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) en ce qui concerne la conduite de nuit et la pratique d'activités dangereuses lorsque la luminosité est réduite.

Facultés mentales

Les agonistes cholinergiques, comme le chlorhydrate de pilocarpine, peuvent entraîner des effets proportionnels à la dose sur le système nerveux central. Il faut tenir compte de cette possibilité lorsqu'on traite des patients présentant des troubles psychiatriques sous-jacents.

Fonction rénale

Troubles rénaux : La pilocarpine peut augmenter le tonus du muscle lisse urétéral et, en théorie, entraîner une colique néphrétique ou un « reflux urétéral » chez les patients présentant des troubles rénaux (p. ex., une lithiase rénale). On ne dispose pas de données pharmacocinétiques fiables sur l'administration de pilocarpine par voie orale à des patients présentant une maladie rénale. Ainsi, on usera de prudence au moment d'entreprendre un traitement par SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) chez les patients présentant une maladie rénale (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

Appareil respiratoire

Maladie pulmonaire : On a signalé que la pilocarpine entraîne une augmentation de la résistance des voies respiratoires, du tonus du muscle lisse bronchique et des sécrétions bronchiques. Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) doivent être administrés avec prudence et sous

étroite surveillance médicale chez les patients souffrant d'une maladie respiratoire importante (c.-à-d. asthme maîtrisé, bronchite chronique ou maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC]).

Si l'état du patient souffrant d'une maladie cardiopulmonaire se détériore, ou que l'on soupçonne une telle détérioration, il faut cesser immédiatement le traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine).

Fonction sexuelle et reproduction

Altération de la fertilité : Les effets de la pilocarpine sur la fertilité de l'homme et de la femme sont inconnus. Les données provenant d'études menées chez la souris, le rat et le chien indiquent que la pilocarpine a des effets indésirables sur la spermatogénèse. D'après une étude menée chez le rat, la pilocarpine pourrait porter atteinte à la fertilité des femmes (*voir également TOXICOLOGIE*). La marge d'innocuité en matière de fertilité est inconnue.

Compte tenu des résultats d'études menées chez les animaux, on prendra les précautions qui s'imposent pour n'administrer les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) aux hommes qui tentent de concevoir un enfant que si les avantages éventuels justifient le risque d'altération de la fertilité. De plus, les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) ne doivent être administrés aux femmes qui essaient d'avoir un enfant que si les avantages éventuels l'emportent sur le risque d'altération de la fertilité.

Utilisation chez la femme en âge de procréer : Il est déconseillé d'administrer SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) aux femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception.

Populations particulières

Femme enceinte : L'innocuité des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) n'a pas été établie chez la femme enceinte. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de la pilocarpine sur la survie et le développement du fœtus chez l'humain. Les études menées chez les animaux ont fait état d'effets toxiques sur la reproduction (*voir TOXICOLOGIE*). Par conséquent, les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les avantages prévus pour la mère l'emportent sur le risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

Femme qui allaite : Selon des études menées chez les animaux, la pilocarpine serait excrétée dans le lait maternel en concentrations semblables à celles observées dans le plasma. On ignore actuellement si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il faut prendre la décision d'arrêter l'allaitement ou de cesser le traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) n'ont pas été étudiées chez les personnes de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Patients traités pour un cancer de la tête et du cou : Dans les études cliniques comparatives, on a administré des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) à 217 patients, dont 147 hommes (68 %) et 70 femmes (32 %). La moyenne d'âge des patients était d'environ 58 ans. La majorité des patients étaient âgés de 50 à 64 ans (51 %), 33 % avaient 65 ans ou plus et 16 %, moins de 50 ans.

Aucun effet indésirable grave lié au traitement par SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) n'a été rapporté lors de ces études cliniques comparatives.

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours du traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), ces effets étant considérés comme une conséquence des effets médicamenteux attendus de la pilocarpine. Ces effets indésirables étaient proportionnels à la dose, et leur intensité était généralement légère à modérée. Lorsqu'ils surviennent, ces effets disparaissent habituellement dans les 6 heures suivant l'arrêt du traitement.

Tableau 1 – Effets indésirables le plus fréquemment associés aux comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), en fonction de la posologie (pourcentage de patients ayant signalé ces effets)

Effet indésirable	Placebo 3 f.p.j. n = 152	5 mg 3 f.p.j. (15 mg/j) n = 141	10 mg 3 f.p.j. (30 mg/j) n = 121
Hyperhidrose	9 %	29 %	68 %
Nausées	4	6	15
Rhinite	7	5	14
Frissons	< 1	3	14
Vasodilatation (bouffées de chaleur)	3	8	13
Pollakiurie	7	9	12
Étourdissements*	4	5	12
Asthénie	3	6	12

* On n'a noté aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes à qui on a administré SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) quant aux manifestations indésirables déclarées, à l'exception des étourdissements qui ont été signalés significativement plus souvent chez les patients de plus de 65 ans.

Tableau 2 – Effets indésirables (fréquence ≥ 3 %) rapportés à des posologies de 15 à 30 mg/j de comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) (pourcentage de patients ayant signalé ces effets)

Effet indésirable	Placebo 3 f.p.j. n = 152	5 à 10 mg 3 f.p.j. (15 à 30 mg/j) n = 217
Céphalées	8 %	13 %
Dyspepsie	5	7
Larmoiement accru	8	6
Diarrhée	5	6
Œdème	4	5
Douleur abdominale	4	4
Amblyopie	2	4
Vomissements	1	4
Pharyngite	8	3
Hypertension artérielle	1	3

Les manifestations suivantes ont été signalées par des patients traités pour un cancer de la tête et du cou à des fréquences variant entre 1 et 2 % pour des posologies de 15 à 30 mg/j :

Appareil digestif :	dysphagie, anomalies du goût
Appareil locomoteur :	myalgies
Appareil respiratoire :	épistaxis, sinusite, modification de la voix
Organes des sens :	trouble de la vue, conjonctivite, douleur oculaire
Peau et annexes cutanées :	prurit, éruption, urticaire
Système cardiovasculaire :	tachycardie
Système immunitaire :	hypersensibilité
Système nerveux :	tremblements

Dans le cadre d'un traitement à long terme, 2 patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente ont eu, l'un, un infarctus du myocarde et l'autre, une syncope. L'association avec le médicament n'est pas certaine.

Patients souffrant du syndrome de Sjögren : Dans les études cliniques comparatives, 376 patients, dont 19 hommes (5 %) et 357 femmes (95 %) ont été traités par des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine). L'âge moyen des patients était d'environ 55 ans, la

majorité ayant entre 40 et 69 ans (70 %); 16 % avaient 70 ans ou plus et 14 % étaient âgés de moins de 40 ans.

On n'a pas rapporté d'effet indésirable grave lié au médicament lors de ces études sur les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine).

Le tableau 3 présente les manifestations indésirables observées au cours du traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), ces manifestations étant considérées comme une conséquence des effets médicamenteux attendus de la pilocarpine. Ces manifestations indésirables étaient proportionnelles à la dose, et leur intensité était généralement légère à modérée.

Tableau 3 – Effets indésirables le plus fréquemment associés aux comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), en fonction de la posologie (pourcentage de patients ayant signalé ces effets)

Effet indésirable	Placebo 4 f.p.j. n = 253	2,5 mg 4 f.p.j. (10 mg/j) n = 121	5 mg 4 f.p.j. (20 mg/j) n = 255	5 à 7,5 mg 4 f.p.j. (20 à 30 mg/j) n = 114
Hyperhidrose	7 %	11 %	40 %	47 %
Pollakiurie	4	11	10	6
Frissons	2	1	4	6
Vasodilatation (bouffées de chaleur)	2	2	9	3
Hypersalivation	0	0	3	4

Tableau 4 – Effets indésirables (fréquence ≥ 3 %) rapportés à des posologies de 10 à 30 mg/j de comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) (pourcentage de patients ayant signalé ces effets)

Effet indésirable	Placebo 4 f.p.j. (n = 253)	2,5 à 7,5 mg 4 f.p.j. (10 à 30 mg/j) (n = 376)
Céphalées	19 %	18 %
Syndrome grippal	9	12
Nausées	9	12
Dyspepsie	7	8
Rhinite	8	8
Diarrhée	7	7
Étourdissements*	7	6
Douleur	2	4
Douleur abdominale	4	5
Pharyngite	5	4
Sinusite	5	4
Vomissements	3	1
Asthénie	2	4
Éruption cutanée	3	3
Infection	6	3

* On n'a noté aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes à qui on a administré SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) quant aux manifestations indésirables déclarées, à l'exception des étourdissements qui ont été signalés significativement plus souvent chez les patients de plus de 65 ans.

Les effets indésirables suivants ont été signalés par les patients souffrant du syndrome de Sjögren à des fréquences variant entre 1 et 2 % pour des posologies de 10 à 30 mg/j :

Appareil digestif :	constipation, flatulence, glossite, stomatite
Appareil locomoteur :	dorsalgie, myalgie
Appareil respiratoire :	accroissement de la toux, épistaxis
Appareil urogénital :	urgence mictionnelle, infection urinaire, vaginite
Métabolisme et nutrition :	œdème, œdème du visage
Organes des sens :	vision trouble, acouphènes, douleur oculaire
Organisme entier :	lésion accidentelle, fièvre, anomalie des examens de laboratoire
Peau et annexes cutanées :	prurit, urticaire
Système cardiovasculaire :	palpitations, tachycardie
Système immunitaire :	hypersensibilité
Système nerveux :	somnolence

D'après les caractéristiques pharmacologiques de la pilocarpine, on présume que les effets indésirables suivants sont possibles : détresse respiratoire, douleur gastro-intestinale, bloc auriculoventriculaire, tachycardie, bradycardie, arythmie, hypotension, choc, tremblements, changements de l'état mental, amnésie, hallucinations, labilité affective, confusion mentale et agitation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) doivent être administrés avec prudence aux patients traités par des antagonistes bêta-adrénergiques du fait de la possibilité de troubles de la conduction. On peut s'attendre que l'administration concomitante de médicaments exerçant une activité parasymphomimétique et de comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) entraîne des effets médicamenteux additifs. Par ailleurs, les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) pourraient neutraliser les effets anticholinergiques des médicaments administrés en concomitance. Il faut tenir compte de ces phénomènes lorsque les propriétés anticholinergiques peuvent contribuer à l'effet thérapeutique du médicament administré en même temps que SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) (p. ex., atropine, ipratropium en inhalation).

D'après les résultats d'études in vitro, la pilocarpine inhiberait la CYP2A6. Par conséquent, on ne peut écarter la possibilité d'une interaction in vivo entre la pilocarpine et des substrats de la CYP2A6 (p. ex., la coumarine).

Bien qu'on n'ait pas mené d'étude officielle sur les interactions médicamenteuses, les médicaments suivants ont été utilisés en concomitance avec SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) chez 10 % ou plus des patients dans au moins 1 des 2 études déterminantes sur le syndrome de Sjögren : acide acétylsalicylique, larmes artificielles, calcium, estrogènes conjugués, sulfate d'hydroxychloroquine, ibuprofène, lévothyroxine sodique, acétate de médroxyprogestérone, méthotrexate, multivitamines, naproxen, oméprazole, acétaminophène et prednisone. On n'a pas signalé de toxicité médicamenteuse dans ces études.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) doit être mis en route dès les premiers signes de xérostomie. L'expérience clinique montre que le soulagement de la xérostomie et (ou) de la xérophtalmie s'améliore au fil du temps chez les patients qui prennent SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine). Avant d'obtenir un soulagement, il peut être nécessaire d'administrer les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) pendant au moins 12 semaines aux doses recommandées ci-dessus. Le délai d'action et l'importance du soulagement varient d'un patient à un autre.

SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) peut être pris avec ou sans aliments. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Insuffisance hépatique : On veillera à utiliser une dose quotidienne réduite en début de traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée, et à l'augmenter graduellement par la suite, jusqu'à la posologie de 5 mg 3 ou 4 fois par jour, dans la mesure où cette augmentation est sûre et bien tolérée. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques sur l'administration d'une dose quelconque de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) à des patients présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de classe C). Par conséquent, on ne recommande pas l'emploi de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave. Toutefois, s'il est cliniquement nécessaire de l'employer, on administrera le médicament avec une prudence extrême (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Insuffisance rénale : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques fiables sur l'administration de pilocarpine par voie orale à des patients présentant une maladie rénale. Ainsi, on usera de prudence au moment d'entreprendre un traitement par SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) chez les patients atteints d'une maladie rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie de départ habituelle des comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) est de 5 mg, 3 ou 4 fois par jour. Il faut envisager d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg (2 comprimés) par prise, sans dépasser la dose totale de 30 mg (6 comprimés) par jour, chez les patients qui n'ont pas répondu correctement au traitement et qui tolèrent bien les doses moins élevées. Le traitement d'entretien doit reposer sur la dose la plus faible qui se révèle bien tolérée et efficace.

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose, il faut simplement prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient doit être avisé de ne pas prendre 2 comprimés pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Symptômes :

La toxicité de la pilocarpine est caractérisée principalement par une exagération des effets parasympathomimétiques et ressemble à l'empoisonnement muscarinique (p. ex., par consommation de champignons du genre *Inocybe*). Les symptômes dépendant de la dose comprennent la salivation, la transpiration, les vomissements, la détresse respiratoire, l'hypotension artérielle, la diarrhée, les nausées et l'état de choc. Une confusion mentale et des troubles du rythme cardiaque peuvent également survenir.

On a signalé dans la littérature médicale un cas de surdosage mortel après empoisonnement par administration orale de la forme oculaire de pilocarpine. Les symptômes comprenaient la salivation, un myosis extrême, la transpiration, la dyspnée, la tachypnée, la tachycardie et l'œdème pulmonaire.

Il existe plusieurs rapports de surdosage par la pilocarpine associé au traitement du glaucome à angle fermé. Une décompensation cardiovasculaire a été notée chez des patients souffrant d'un glaucome à angle fermé aigu qui avaient été traités par instillations oculaires de pilocarpine à des doses dépassant 60 à 100 mg durant une courte période avant la chirurgie oculaire. D'autres symptômes signalés en pareille situation comprenaient des nausées, des vomissements, une transpiration profuse, des tremblements, une hypotension artérielle, une bradycardie sinusale, un bloc auriculoventriculaire, des altérations de l'état mental et un état de choc.

Traitement :

Le surdosage de la pilocarpine doit être traité à l'aide d'atropine (de 0,5 à 1 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse) et de mesures de soutien visant à maintenir l'état respiratoire et circulatoire. L'épinéphrine (de 0,3 à 1 mg par voie sous-cutanée ou intramusculaire) peut être également utile en présence d'une dépression cardiovasculaire ou d'une bronchoconstriction grave. On ne sait pas si la pilocarpine est dialysable.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) contiennent un alcaloïde naturel, la pilocarpine, obtenu à partir des feuilles d'un arbuste d'Amérique du Sud appelé *Pilocarpus jaborandi*. Le chlorhydrate de pilocarpine est un cholinomimétique (cholinergique parasymphomimétique) exerçant un large éventail d'effets médicamenteux, notamment un effet muscarinique prédominant.

Pharmacodynamique

En fonction de la dose et du sujet, l'administration de chlorhydrate de pilocarpine par voie orale exerce l'effet médicamenteux d'un agent parasymphomimétique cholinergique, c'est-à-dire qu'elle augmente la sécrétion des glandes exocrines (sudoripares, salivaires, lacrymales, gastriques, pancréatiques, intestinales ainsi que celle des cellules muqueuses des voies respiratoires) et stimule le muscle lisse (voies digestives, bronches, uretères, vessie, vésicule biliaire et voies biliaires). Le chlorhydrate de pilocarpine peut également provoquer une arythmie et (ou) des effets paradoxaux sur le système cardiovasculaire qui se manifestent par une hypertension artérielle après un bref accès d'hypotension.

Cette activité se manifeste cliniquement par un large éventail d'effets proportionnels à la dose.

Après l'application topique d'une dose unique dans l'œil, la pilocarpine provoque un myosis, un spasme d'accommodation et peut entraîner une augmentation passagère de la pression intraoculaire, suivie d'une chute de pression plus persistante. C'est sur cet effet que repose le bienfait thérapeutique de la pilocarpine administrée par voie oculaire pour le traitement du glaucome.

En fonction de la dose administrée, le chlorhydrate de pilocarpine administré par voie orale augmente la sécrétion des glandes salivaires, sudoripares, lacrymales, gastriques et pancréatiques, ainsi que la sécrétion des cellules muqueuses des voies respiratoires. La stimulation des glandes salivaires et l'augmentation de la sécrétion salivaire qui en résulte constituent l'effet médicamenteux escompté sur lequel repose le bienfait thérapeutique du médicament chez les patients souffrant de xérostomie.

La stimulation du muscle lisse, proportionnelle à la dose, peut entraîner une augmentation du tonus et de la motilité, un spasme et un ténésme du tube digestif, une augmentation du tonus et de la motilité des voies urinaires, de la vésicule biliaire et du cholédoque, et une augmentation du tonus du muscle lisse bronchique.

On a observé des effets paradoxaux sur le système cardiovasculaire avec la pilocarpine. Contrairement à l'effet de vasodilatation auquel on peut s'attendre d'un agoniste muscarinique, l'administration de pilocarpine peut provoquer une hypertension artérielle après un bref accès d'hypotension. Une tachycardie et une bradycardie ont également été signalées avec la pilocarpine.

De tels effets ont été rapportés principalement après l'administration parentérale du produit ou suivant l'administration de fortes doses de celui-ci pour le traitement du glaucome.

Dans une étude ayant porté sur 12 hommes volontaires en bonne santé, les auteurs ont constaté une augmentation, proportionnelle à la dose, du débit salivaire non stimulé après l'administration par voie orale de doses uniques de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés dosés à 5 et à 10 mg. Cet effet de stimulation était de nature temporelle; il est apparu au bout de 20 minutes, a atteint son maximum après 1 heure et a duré de 3 à 5 heures.

Pharmacocinétique

Absorption :

Lors d'une étude de pharmacocinétique sur l'administration de doses multiples, des hommes volontaires en bonne santé ont reçu 5 mg ou 10 mg de chlorhydrate de pilocarpine trois fois par jour pendant deux jours. Après la prise de la dernière dose, la T_{max} et la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) étaient d'environ 1 heure. Les valeurs moyennes de la C_{max} étaient de 15 ng/mL pour la dose de 5 mg et de 41 ng/mL pour la dose de 10 mg (tableau 5).

Lorsque les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) ont été administrés avec un repas à haute teneur en matières grasses à 12 hommes volontaires en bonne santé, on a observé une diminution du taux d'absorption de la pilocarpine. Les valeurs moyennes de la T_{max} étaient de 1,47 et de 0,87 heure, celles de la C_{max} , de 51,8 et 59,2 ng/mL, et celles de l'ASC, de 174 et de 183 ng•h/mL après le repas et à jeun, respectivement.

Distribution :

Les résultats d'une étude sur la fixation protéique in vitro indiquent que la 3H -pilocarpine ne se fixe pas aux protéines plasmatiques, que ce soit chez le rat ou chez l'être humain. Selon des études menées chez les animaux, la pilocarpine serait excrétée dans le lait maternel en concentrations semblables à celles observées dans le plasma.

Biotransformation :

La biotransformation de la pilocarpine s'effectue surtout par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2A6; la pilocarpine a présenté la capacité d'inhiber la CYP2A6 in vitro. Des estérases sériques contribuent également à la transformation de la pilocarpine en acide pilocarpique.

Élimination :

Environ 35 % de la dose est éliminée sous forme de 3-hydroxypilocarpine dans l'urine, et environ 20 % de la dose est éliminée intacte dans l'urine. La demi-vie d'élimination de la pilocarpine est respectivement de 0,76 heure et de 1,35 heure après l'administration d'une dose de 5 mg et de 10 mg de chlorhydrate de pilocarpine.

Tableau 5 - Paramètres de biodisponibilité après l'administration de doses orales multiples de comprimés de chlorhydrate de pilocarpine¹

Dose	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC² (ng •h/mL)	t_{1/2} (h)
5 mg (n = 10)	1,25	14,61	33,04	0,76
10 mg (n = 9)	0,85	41,35	107,96	1,35
¹ Les comprimés de chlorhydrate de pilocarpine ont été administrés par voie orale, 3 fois par jour, pendant 2 jours; les résultats ont été déterminés après l'administration de la dernière dose. ² Valeurs trapézoïdes				

Les paramètres de biodisponibilité d'une dose orale unique de 5 mg de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés ont été déterminés chez 24 hommes volontaires en bonne santé. Une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés a été administrée par voie orale à des sujets qui sont demeurés à jeun 10 heures avant et 4 heures après l'administration du médicament. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant l'administration, puis 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l'administration du produit. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 – Paramètres de biodisponibilité après administration d'une dose orale unique de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés

Population	Nombre de sujets	Moment du prélèvement	Dose	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ¹ ng•h/mL	Demi-vie d'élimination (h)
Hommes en bonne santé	24	Avant l'administration; 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l'administration	5 mg	0,97	22,66	56,96	1,35
Hommes et femmes âgés (≥ 65 ans) en bonne santé	16	Avant l'administration; 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l'administration	5 mg	1,03 ²	27,30 ²	78,05 ²	1,38 ²
				1,04 ³	21,57 ³	63,19 ³	1,43 ³
				1,01 ⁴	39,88 ⁴	110,74 ⁴	1,26 ⁴
¹ valeurs trapézoïdes ² ensemble (hommes +femmes); ³ hommes; ⁴ femmes.							

Les paramètres de biodisponibilité d'une dose orale unique de 5 mg de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés ont été déterminés chez 16 personnes âgées volontaires en bonne santé (tableau 6). Les résultats observés chez les 11 hommes âgés sont comparables à ceux des jeunes sujets normaux de sexe masculin. Chez les 5 femmes âgées, les valeurs mesurées pour la C_{max} et l'ASC étaient environ le double de celles mesurées chez les hommes. Cependant, les femmes pesaient en moyenne 15 kg de moins que les hommes, ce qui laisse entendre que la différence observée est probablement due à un volume de distribution apparent moins élevé chez les femmes que chez les hommes.

L'effet de la prise d'aliments sur la biodisponibilité d'une dose unique de 10 mg de pilocarpine en comprimés a été déterminé chez 12 hommes volontaires en bonne santé (tableau 7). Lorsque le médicament a été pris avec un repas à haute teneur en gras, on a observé une diminution du taux d'absorption de la pilocarpine prise sous forme de comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine). Les valeurs moyennes mesurées après un repas et à jeun étaient, respectivement, de 1,47 et 0,87 pour la T_{max} et de 51,8 et 59,2 ng/mL pour la C_{max}.

Tableau 7 – Paramètres de biodisponibilité après l’administration d’une dose orale unique de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés à des sujets à jeun et ayant mangé

Population	Nombre de sujets	Moment du prélèvement	Dose	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ¹ (ng •h/mL)	Demi-vie d’élimination (h)
Hommes en bonne santé	12, avec permutation	Avant l’administration; 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l’administration	10 mg	0,87	59,19	183,32	1,09
			À jeun :				
			Après avoir mangé :	1,47	51,80	173,64	1,14

¹ Valeurs trapézoïdes

Les paramètres de biodisponibilité de doses orales multiples de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés ont été déterminés chez 19 hommes volontaires en bonne santé. Des comprimés de chlorhydrate de pilocarpine dosés à 5 et à 10 mg ont été administrés par voie orale pendant 2 jours à 8 h, 12 h et 18 h, soit un total de 6 doses. Les sujets sont demeurés à jeun 10 heures avant et 4 heures après la prise de la dernière dose. Des échantillons de sang ont été prélevés avant l’administration de la première dose, puis 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l’administration de la dernière dose. Les paramètres de biodisponibilité sont illustrés au tableau 8.

Tableau 8 – Paramètres de biodisponibilité après l’administration de doses orales répétées de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés

Population	Nombre de sujets	Moment du prélèvement	Administration	Dose	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ¹ (ng •h/mL)	Demi-vie d’élimination (h)
Hommes en bonne santé	10	Avant l’administration; 0,33, 0,67, 1, 1,50, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l’administration de la dernière dose	Voie orale pendant 2 jours, à 8 h, 12 h et 18 h; total de 6 doses	5 mg	1,25	14,61	33,04	0,76
	9			10 mg	0,85	41,35	107,96	1,35

¹ Valeurs trapézoïdes

On dispose de renseignements limités sur la biotransformation et l’élimination de la pilocarpine chez l’être humain. On pense que l’inactivation de la pilocarpine a lieu au niveau des synapses neuronales et probablement dans le plasma. La pilocarpine et ses produits de dégradation minimalement actifs ou inactifs, dont l’acide pilocarpique, sont excrétés dans l’urine.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Les caractéristiques pharmacocinétiques chez des hommes âgés volontaires (n = 11) étaient comparables à celles d'hommes plus jeunes. Chez 5 femmes âgées volontaires et en bonne santé, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC étaient environ 2 fois plus élevées que celles qui ont été observées chez des hommes âgés et des hommes jeunes normaux volontaires.

Insuffisance hépatique : Chez 12 patients atteints de cirrhose et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh de classes A, légère [n = 9] et B, modérée [n = 3]), l'administration d'une dose orale unique de 5 mg a entraîné une diminution de la clairance plasmatique apparente. Comparativement à des volontaires normaux, on a observé une clairance 1,4 et 3,3 fois inférieure, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Comparativement aux patients normaux, les valeurs de la C_{max} étaient de 20 à 40 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les valeurs de l'ASC étaient 1,4 et 3,3 fois plus élevées chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée, respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) a augmenté de 30 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, mais elle était au moins 2 fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance modérée. Les insuffisances hépatiques modérées ou graves ont produit des tableaux pharmacocinétiques sensiblement différents, et il y avait une corrélation positive ($r^2 = 0,669$) entre l'ASC et le score de Child-Pugh. Ainsi, chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée, on veillera à utiliser une dose quotidienne réduite en début de traitement. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques sur l'administration d'une dose quelconque de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) à des patients présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de classe C; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques fiables sur l'administration de pilocarpine par voie orale à des patients présentant une maladie rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) sont offerts sous la forme ci-après :

comprimés dosés à 5 mg blancs, ronds, biconvexes, pelliculés, non sécables, portant la mention « SAL » gravée d'un côté et « 5 » de l'autre, en flacons de 100.

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, acide stéarique, enrobage (*hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, polysorbate 80*), enduit (*cire de carnauba*).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

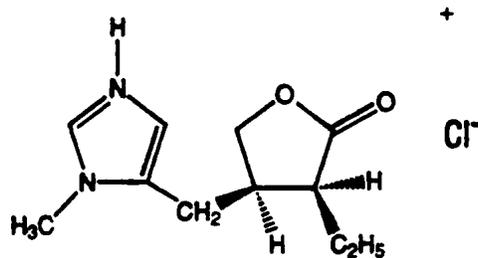
Dénomination commune : Chlorhydrate (HCl) de pilocarpine

Dénomination chimique : 1) monochlorhydrate (3*S*-*cis*)-3-éthyl-4,5-dihydro-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-méthyl]furan-2(3*H*)-one;

2) monochlorhydrate de pilocarpine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ et 244,72

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de pilocarpine est une poudre cristalline blanche de nature hygroscopique, qui fond entre 200 et 203 °C. Il a un pKa de 1,6 , 7,1 (15 °C) et il forme une solution ayant un pH de 3,5 à 4,5 (solution à 5 % dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone). La molécule est très soluble dans l'eau et l'alcool, pratiquement insoluble dans le chloroforme et insoluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Deux études déterminantes, comparatives avec placebo, d'une durée de 12 semaines, ont été menées à double insu après répartition aléatoire auprès de 369 patients (placebo, n = 152; 5 mg, 3 f.p.j., n = 141; 10 mg, 3 f.p.j., n = 121) souffrant de xérostomie due à une radiothérapie de la tête et du cou. L'âge moyen des patients était d'environ 58 ans. Dans le cadre de l'étude à doses fixes, des augmentations par rapport aux valeurs de départ (moyennes de 0,072 et de 0,112 mL/min, intervalles de -0,690 à 0,728 et de -0,380 à 1,689) du débit salivaire total pour la posologie de 5 mg (63 %) et pour la posologie de 10 mg (90 %), respectivement, ont été notées 1 heure après l'administration de la première dose de chlorhydrate de pilocarpine en comprimés. Des augmentations du débit de salive parotidienne non stimulé ont été observées après l'administration de la première dose (moyennes de 0,025 et de 0,046 mL/min, intervalles de 0 à 0,414 et de -0,070 à 1,002 mL/min) de 5 mg et de 10 mg, respectivement.

Dans l'ensemble, d'après ces 2 études, les patients souffrant de xérostomie due à une radiothérapie de la tête et du cou et traités par des comprimés de chlorhydrate de pilocarpine à des posologies de 5 et 10 mg, 3 f.p.j., (de 15 à 30 mg/j) pendant 12 semaines ont obtenu un soulagement cliniquement et statistiquement significatif de la sécheresse buccale. Les auteurs ont noté également une amélioration significative des paramètres suivants : évaluation globale de la xérostomie par les patients, capacité de parler sans boire et diminution du recours à d'autres agents pour améliorer le confort buccal. Une plus forte proportion de patients traités par la pilocarpine, par rapport à ceux qui ont reçu le placebo, ont signalé une amélioration de la mastication, du sommeil et du port d'une prothèse dentaire.

Dans ces 2 études, les effets indésirables liés au chlorhydrate de pilocarpine le plus fréquemment rapportés, et dont la fréquence augmentait en fonction de la dose, étaient la transpiration, les nausées, la rhinite, les frissons, les bouffées de chaleur, la pollakiurie, les étourdissements et l'asthénie. La transpiration était l'effet ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement (5 mg, 3 f.p.j. = < 1 %; 10 mg, 3 f.p.j. = 12 %).

Deux études déterminantes, comparatives avec placebo, d'une durée de 12 semaines, ont été menées à double insu après répartition aléatoire auprès de 629 patients (placebo, n = 253; 2,5 mg, 4 f.p.j., n = 121; 5 mg, 4 f.p.j., n = 255; 5 à 7,5 mg, 4 f.p.j., n = 114) souffrant du syndrome de Sjögren, dont 95 % (n = 599) étaient des femmes et 5 % (n = 30), des hommes. L'âge moyen des patients était d'environ 55 ans. Le débit salivaire a augmenté d'au moins 13 fois, 1 heure après l'administration de la première dose de 5 mg de comprimés de chlorhydrate de pilocarpine, par comparaison au placebo, ce qui est significatif. L'augmentation était quadruple après l'administration de la première dose de 2,5 mg. Les augmentations du débit salivaire se sont maintenues pendant les 12 semaines de traitement par le chlorhydrate de pilocarpine à des doses allant de 2,5 à 7,5 mg, 4 f.p.j.

Dans l'ensemble, en fonction de ces 2 études, on a noté une amélioration globale très significative sur le plan statistique de la sécheresse de la bouche et des yeux chez les patients souffrant du syndrome de Sjögren et traités par les comprimés de chlorhydrate de pilocarpine à des posologies de 5 à 7,5 mg, 4 f.p.j. (de 20 à 30 mg/j), par comparaison à ceux ayant reçu le placebo. Des

améliorations significatives ont été observées au bout de 6 à 12 semaines, d'après l'évaluation par les patients de symptômes précis de sécheresse de la bouche : gêne buccale, capacité de parler sans boire, capacité de dormir sans boire, capacité de déglutir sans eau et recours moins fréquent à des substituts de salive. On a également constaté des améliorations au bout de 6 à 12 semaines d'après l'évaluation par les patients de symptômes précis de sécheresse des yeux : gêne oculaire, photosensibilité, démangeaisons, fatigue et rougeur des yeux, sensation de corps étranger, vision trouble, capacité d'accommodation et recours moins fréquent à des substituts de larmes. De plus, on notait, à un degré significatif, une diminution de la sécheresse vaginale, cutanée et nasale et une amélioration de l'expectoration après 12 semaines.

Les effets indésirables le plus souvent associés au médicament étaient la transpiration, la pollakiurie, les frissons et les bouffées de chaleur. La transpiration était l'effet qui a le plus souvent entraîné l'abandon du traitement (5 mg 3 f.p.j. = 2 %; 7,5 mg 3 f.p.j. = < 1 %).

Dans un grand nombre d'études cliniques comparatives et non comparatives figurant dans les publications médicales contemporaines, la pilocarpine a été utilisée en tant que traitement sûr et efficace de la xérostomie due à diverses causes, notamment à la radiothérapie anticancéreuse et au syndrome de Sjögren. Au cours de ces études, la pilocarpine a soulagé les principaux symptômes de la xérostomie, ce qui s'est traduit par une diminution de la fréquence et de la gravité de la mucosite orale et des douleurs buccales (sensations de brûlure), un soulagement de la sécheresse de la bouche et une amélioration du goût, de la parole, de la mastication et des états connexes. Les études montrent que la pilocarpine est capable de stimuler la sécrétion de salive provenant des glandes salivaires principales et secondaires, la réponse maximale étant obtenue dans un délai d'environ 30 à 90 minutes après l'administration du médicament. Dans certains cas, une réponse maximale a été obtenue plusieurs semaines après la mise en route du traitement par la pilocarpine. La composition de la salive dont la sécrétion a été stimulée par la pilocarpine n'est pas différente de celle de la salive normale, dont la sécrétion n'a pas été stimulée par la pilocarpine.

En résumé, les données permettent d'établir qu'en présence d'un parenchyme des glandes salivaires, la pilocarpine stimule la sécrétion de salive provenant des glandes salivaires principales et secondaires. Il a également été démontré que la pilocarpine permet 1) d'atténuer significativement les symptômes associés à la xérostomie, notamment la mucosite (orale), les douleurs buccales, la sécheresse de la bouche et la difficulté à mastiquer, à avaler, à parler et à porter une prothèse dentaire, et 2) de diminuer le recours à d'autres agents pour rétablir le confort buccal, deux effets qui se traduisent par une amélioration du confort et de la qualité de vie des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

Pharmacodynamique

La pilocarpine exerce pratiquement tous les effets parasympathiques associés aux médicaments « muscariniques » ou « cholinergiques » ou encore « cholinomimétiques ». La pilocarpine a un effet direct sur les récepteurs cholinergiques postganglionnaires des cellules du

système nerveux parasymphatique. La pilocarpine simule les effets muscariniques de l'acétylcholine, mais pas ses effets nicotiniqnes, et n'a donc pas d'effet sur les muscles striés. Cependant, du fait de son activité muscarinique, elle stimule divers tissus tels que les muscles lisses et les glandes sécrétoires. La pilocarpine peut aussi agir directement sur des cellules effectrices qui ne sont pas fortement innervées par le système parasymphatique, mais qui possèdent néanmoins des récepteurs cholinergiques.

Chez l'animal (et chez l'être humain), les effets médicamenteux de la pilocarpine sont constants et en grande partie prévisibles pour un agoniste cholinergique parasymphatomimétique. Comme les autres médicaments de cette classe, la pilocarpine a des effets proportionnels à la dose sur de nombreux systèmes dont :

le système nerveux central :

- hypothermie;
- catalepsie;
- bâillement;
- tremblements;
- convulsions; et
- dépression du SNC.

les systèmes cardiovasculaire et respiratoire :

- effets hypotensifs et hypertensifs;
- tachycardie ou bradycardie passagères;
- effets vasopresseurs sur le muscle lisse artériolaire; et
- hypersécrétion de mucus bronchique et contraction du muscle lisse bronchique.

le système digestif :

- augmentation du débit sécrétoire de mucus et de la sécrétion d'acide gastrique;
- augmentation de la motilité; et
- modification du transport du sel et de l'eau.

le système génito-urinaire :

- stimulation de la sécrétion des glandes sexuelles annexes;
- inhibition de l'œstrus déclenché par les hormones chez la rate ovariectomisée;
- contraction de la capsule testiculaire chez le rat; et
- augmentation de la durée de l'éjaculation, de la quantité de sperme et du nombre de spermatozoïdes par éjaculat.

les systèmes endocrinien et exocrinien :

- augmentation de la salivation;
- augmentation de la production lacrymale;
- hypersudation (diaphorèse);
- augmentation des sécrétions nasales (rhinite) ;
- augmentation de la glycémie et de l'insulinémie;
- augmentation de la sécrétion d'amylase par le pancréas;

- diminution de l'activité des enzymes hépatiques; et
- contraction de la rate.

le système surrénal :

- augmentation de la libération d'adrénaline.

Pharmacocinétique

Même s'il existe plusieurs rapports documentant l'absorption systémique de la pilocarpine après son administration par voie oculaire, les données ayant trait à la pilocarpine administrée par voie **orale** (absorption, distribution, biotransformation, excrétion et études pharmacocinétiques chez l'animal) sont très limitées.

Des études *in vitro* semblent indiquer qu'il existe dans le sérum et l'humeur aqueuse du lapin (et de l'être humain) une enzyme cation-dépendante qui hydrolyse la pilocarpine. Cependant, on ignore l'importance de cette enzyme *in vivo*. Des rapports publiés par la suite laissent entendre qu'une partie de la pilocarpine systémique est dégradée par les cholinestérases au niveau de la jonction synaptique ou métabolisée (p. ex., en acide pilocarpique) et excrétée dans l'urine sous forme conjuguée.

Dans un rapport non publié, on fait état d'une étude chez des rats ayant reçu 3, 9, 18 et 36 mg/kg/j de pilocarpine (de 14 à 171 fois la posologie quotidienne recommandée chez l'être humain) par gavage oral pendant 13 semaines (90 jours). Les résultats montrent que le chlorhydrate de pilocarpine est rapidement absorbé ($T_{max} \leq 30$ minutes) et éliminé ($T_{1/2} < 60$ minutes). La C_{max} et l'ASC augmentaient proportionnellement à la dose, sauf dans le cas de la posologie de 3 mg/kg/j. On n'a pas observé d'accumulation de pilocarpine dans l'organisme, puisqu'on n'a essentiellement pas détecté de taux résiduels de ce médicament au moment de la détermination préalable à l'administration de la dose qui a eu lieu au cours de la 13^e semaine.

Pharmacocinétique

La liaison aux protéines du chlorhydrate de ³H-pilocarpine a été étudiée *in vitro* chez le rat et chez l'être humain au moyen d'un procédé d'ultrafiltration et de 9 concentrations allant de 5 à 25 000 ng/mL. Le pourcentage de liaison du chlorhydrate de ³H-pilocarpine aux protéines plasmatiques s'est établi entre - 1,30 et 5,06 % chez le rat et entre - 4,50 et - 0,26 % chez l'être humain. Ces résultats indiquent que, chez le rat comme chez l'être humain, le chlorhydrate de pilocarpine ne s'était pas lié aux protéines plasmatiques. On n'a noté aucun effet lié à la concentration du médicament sur le pourcentage mesuré de fixation aux protéines pour l'une ou l'autre des espèces à la plage de concentrations étudiée. Le pourcentage de fixation non spécifique du chlorhydrate de ³H-pilocarpine mis en surcharge dans un ultrafiltrat de plasma humain était de 7,27 % à 5 ng/mL et de 6,88 % à 25 000 ng/mL. Il semble que la fixation non spécifique du chlorhydrate de ³H-pilocarpine soit réduite en présence de protéines plasmatiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

En général, les effets toxiques observés après l'administration d'une dose unique de pilocarpine sont typiquement ceux d'une activité cholinergique prolongée et sont considérés comme étant dus à l'activité parasymphomimétique cholinergique de la pilocarpine, bien qu'ils soient exagérés à fortes doses.

La DL₅₀ intrapéritonéale du chlorhydrate de pilocarpine chez la souris se situe entre 155 et 181 mg/kg (de 738 à 862 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain) selon l'heure de la journée (activité motrice).

La DL₅₀ du chlorhydrate de pilocarpine administré par voie orale et sous-cutanée chez le rat est présentée au tableau 9. Une réaction « immédiate » survient dans les 60 minutes qui suivent l'administration et se caractérise par une mort attribuable à une insuffisance cardiorespiratoire faisant suite à des convulsions tonico-cloniques. Une réaction tardive se manifeste dans les 5 jours qui suivent l'administration et se caractérise par la mort attribuable à une insuffisance respiratoire faisant suite à une réaction psychotique (stupeur catatonique). On ne connaît pas la signification de ces observations. Après avoir présenté un comportement d'allure psychotique caractérisé par une excitabilité et une hyperkinésie, une désorientation et un occasionnel retour à un état semblable à la transe), tous les animaux survivants se sont rétablis et ont été jugés normaux (à l'exception d'une hypotrophie de la rate) dans les 4 à 6 semaines ayant suivi l'administration du médicament.

Tableau 9. Toxicité aiguë (DL₅₀) de la pilocarpine

Espèces	Rat				
	Voie orale			Voie sous-cutanée	
Voie					
DL ₅₀ (mg/kg) (ratio ¹)	911 (4338)	730 (3476)	570 (2714)	642 (3057)	430 (2048)
Intervalle moyen avant la mort	Env. 54 min (immédiate)	Env. 1-2 jours (légèrement tardive)	Env. 5 jours (nettement tardive)	Env. 34 min (immédiate)	Env. 4 jours (tardive)
Cause de la mort / principales observations cliniques	<p>Cause de la mort : insuffisance cardio-respiratoire à la suite de convulsions cloniques</p> <p>Observations : stimulation cholinergique marquée; hypothermie; œdème hépatique et pulmonaire; congestion vasculaire avec ou sans hémorragie, et thrombose de nombreux organes</p>	<p>Cause de la mort : insuffisance respiratoire et état de catatonie hypothermique profonde</p> <p>Observations : perte de poids due à l'anorexie; déshydratation par adipsie; congestion ou autres modifications évoquant la toxicité dans le foie, les reins, le cerveau, le cœur, la rate, les surrénales, le pancréas et les testicules</p>	<p>Cause de la mort : insuffisance respiratoire et état de catatonie hypothermique profonde</p> <p>Observations : mêmes que dans la mort légèrement tardive avec évolution vers l'atrophie du thymus et des testicules, l'ischémie pulmonaire, l'hémoconcentration, la blépharite et la phallite antemortem</p>	<p>Cause de la mort : insuffisance respiratoire à la suite de convulsions</p> <p>Observations cliniques : sialorrhée, diarrhée avec mucosités, convulsions cloniques, hypothermie, apathie, larmes rouges, altération du réflexe de redressement, nystagmus</p> <p>Observations histologiques : congestion vasculaire des méninges, du cœur, du cortex rénal et des poumons; petits thrombus et hémorragies dans les poumons; globules rouges dans les sinus et nombre excessif de leucocytes dans le sang veineux de la rate; zones vacuolaires dans les cellules hépatiques et la zone fasciculée de la corticosurrénale</p>	<p>Cause de la mort : insuffisance respiratoire consécutive à une encéphalopathie évolutive</p> <p>Observations cliniques : sialorrhée, diarrhée avec mucosités, convulsions cloniques, apathie, larmes rouges, altération du réflexe de redressement, ataxie, posture verticale, écoulement anal, désorientation spatiale</p> <p>Observations histologiques : congestion vasculaire et zones hémorragiques dans les voies digestives, nécrose cellulaire avec infiltration leucocytaire du foie, dilatation des glandes adrénosurréaliennes colorées par un nombre excessif de globules rouges, hypotrophie de la rate par contraction de la pulpe rouge, hypotrophie du thymus par perte de thymocytes; présence de globules rouges et de modifications du tissu glandulaire dans les cellules du rein, petits thrombus et hémorragies, congestion et œdème dans les poumons, congestion et modification de la couche granulaire du muscle cardiaque, dilatation des méninges, dégénérescence des spermatogonies, des spermatoctes de 1^{er} et de 2^e ordre et du sperme dans les testicules</p>
¹ Nombre de fois la dose quotidienne recommandée (15 mg) chez l'être humain (personne de 70 kg)					

Toxicité à long terme :

En général, les effets signalés lors des études de toxicité à long terme étaient proportionnels à la dose et conformes à ce qu'on sait de l'activité médicamenteuse muscarinique de la pilocarpine. Ces effets ont souvent été documentés dans la littérature médicale et comprennent la salivation, l'écoulement de larmes, l'écoulement oculaire et l'augmentation de la motilité digestive (selles molles). La souillure du pelage peut être dû à la fréquence exagérée des mictions ou à la diarrhée. De plus, la stimulation répétée des glandes salivaires n'a pas eu pour effet d'augmenter le poids. Enfin, on n'a pas noté de signe de dépendance après l'arrêt brutal de l'administration de pilocarpine au bout de 100 jours de traitement.

Lors d'une étude visant à évaluer la toxicité à long terme de la pilocarpine chez le rat, la pilocarpine en solution aqueuse a été administrée par gavage 6 jours par semaine pendant 100 jours au total. Les doses utilisées étaient de 0,39, 0,78, 1,95, 7,80, 19,5, 39, 78, 156, 234, 312, 390, 468, 546, 624, 708 et 780 mg/kg, ce qui représentait de 2 à 3714 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain. Les principaux signes cliniques observés ont été la salivation à la dose de 7,8 mg/kg/j (37 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain), la diarrhée, les larmes rouges, la souillure du pelage et l'irritabilité à la dose de 39 mg/kg/j (186 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain) et les convulsions à 156 mg/kg/j (743 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain). La salivation et la diarrhée étaient notables à partir de la dose de 39 mg/kg/j. En général, la perte de poids corporel augmentait en proportion de la dose, ce qui n'était pas le cas de la perte de poids des organes. Quel que soit l'organe étudié, on n'a pas relevé de modification histologique importante sur le plan toxicologique à des doses allant jusqu'à 19,5 mg/kg/j (environ 93 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain). À toutes les doses supérieures à 19,5 mg/kg/j, les principales observations étaient la pneumopathie, la congestion veino-capillaire, des signes évoquant un certain degré d'inhibition de la spermatogenèse, la présence occasionnelle de zones de nécrose tubulaire dans le rein, la présence de gouttelettes lipoides dans la portion corticale de la glande surrénale et une dégénérescence graisseuse ou une nécrose mineure dans les zones centrales du foie.

La $DL_{50(100\text{ jours})}$ a été calculée à 156 mg/kg/j (743 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain); la $DL_{99(100\text{ jours})}$ s'est établie à 255 mg/kg/j (1214 fois la dose quotidienne recommandée chez l'être humain). C'est à partir de la dose de 255 mg/kg/j que sont apparues les convulsions, la fièvre, l'anorexie marquée et la perte de poids, c'est-à-dire un syndrome semblable à celui qui a été observé à la DL_{50} orale (911 mg/kg/j).

Cancérogénicité :

On a administré du chlorhydrate de pilocarpine par voie orale pendant 104 semaines à 2 groupes de rats, à raison de 3,9 ou de 18 mg/kg/jour. Les valeurs de l'ASC de la pilocarpine plasmatique à ces doses chez le rat correspondent à une exposition 3,9, 15 et 44 fois plus élevée, respectivement, à l'exposition chez l'être humain à la dose quotidienne maximale de 30 mg. On a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs médullosurrénales bénignes à la dose la plus élevée (18 mg/kg/jour) chez les rats mâles et femelles (exposition 44 fois plus élevée que chez l'être humain) par rapport aux animaux témoins. On n'a pas observé d'augmentation des tumeurs médullosurrénales par rapport au

groupe témoin à la dose de 9 mg/kg/jour (exposition 15 fois plus élevée que chez l'être humain). En raison des antécédents de fréquence élevée des tumeurs médullosurrénales bénignes chez le rat et du fait que seules les doses excédant de façon significative l'exposition maximale chez l'être humain ont été associées à une augmentation de la fréquence de ces tumeurs, la pertinence clinique de ces observations demeure incertaine.

Après des décennies d'utilisation de la pilocarpine en ophtalmologie pour le traitement du glaucome, il n'a pas été démontré que ce produit pouvait causer des tumeurs à l'œil. Si la pilocarpine avait eu un potentiel carcinogène, il aurait probablement été découvert dans le cadre des nombreux examens oculaires effectués chez les patients atteints de glaucome, chez qui l'exposition continue de l'œil ou des yeux au médicament aurait favorisé l'apparition d'un cancer.

Génotoxicité :

La pilocarpine ne s'est pas révélée génotoxique au terme d'une série d'épreuves comprenant les tests suivants : 1) essais bactériens (*Salmonella* et *E. coli*) de mutations génétiques inverses; 2) essai in vitro d'aberration chromosomique sur lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois; 3) essai in vivo d'aberration chromosomique (test du micronoyau) chez la souris; et 4) essai de lésion primaire de l'ADN (synthèse non programmée d'ADN) sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat.

Reproduction et tératologie :

Dans des études ne portant pas sur la reproduction, on a signalé que la pilocarpine augmente la durée de l'éjaculation, le volume de sperme et la concentration de spermatozoïdes chez les mâles de certaines espèces animales (p. ex., le rat et le taureau), mais pas chez ceux d'autres espèces (p. ex., le sanglier). De tels effets sont prévisibles en raison de la stimulation cholinergique de la sécrétion des glandes sexuelles annexes et de la mobilité des spermatozoïdes dans l'épididyme et le canal déférent.

L'administration par voie orale de pilocarpine à des rats mâles et femelles à une dose de 18 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale recommandée chez un être humain de 50 kg, en fonction d'une comparaison de la surface corporelle [mg/m^2] estimée) a entraîné une altération de la fonction reproductrice, notamment une diminution de la fertilité, une réduction de la mobilité des spermatozoïdes et des signes morphologiques d'anomalies des spermatozoïdes. On ignore si la réduction de la fertilité était due aux effets sur les mâles, sur les femelles ou sur les animaux des 2 sexes. Les données obtenues au cours de cette étude laissent entendre que la pilocarpine pourrait entraîner une altération de la fertilité chez les hommes et chez les femmes.

La pilocarpine, administrée à des rates gravides à la dose de 90 mg/kg/jour (environ 26 fois la dose maximale recommandée chez un être humain de 50 kg, en fonction d'une comparaison de la surface corporelle [mg/m^2] estimée), a été associée à une diminution du poids fœtal moyen et à une augmentation de la fréquence des variations squelettiques. Ces effets pourraient être secondaires à une toxicité maternelle. Dans une autre étude, l'administration par voie orale de pilocarpine à des rates en période de gestation et de lactation à une dose de 36 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez un être humain de 50 kg, sur la base d'une

comparaison de la surface corporelle [mg/m^2] estimée), a provoqué une augmentation de la mortinatalité. On a observé une diminution de la survie néonatale et du poids moyen à la naissance des rats à partir de la dose de 18 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (environ 5 fois la dose maximale recommandée chez un être humain de 50 kg, en fonction d'une comparaison de la surface corporelle [mg/m^2] estimée). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte.

RÉFÉRENCES

1. Boyd EM, Fulford RA. Pilocarpine-induced convulsions and delayed psychotic-like reaction. *Can J Biochem Physiol* 1961;39:1287-94.
2. Boy EM, Jarzylo SV. Daily oral doses of pilocarpine tolerated by albino rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1968;175:84-98.
3. Bruchhausen D, Haschem J, Dardenne MU. Effect of intraconjunctival application of pilocarpine on bronchial resistance in asthmatics. *German Med Monthly* 1969;14:587-9.
4. Butt GM. Drug-induced xerostomia. *J Can Dent Assoc* 1991;57:391-3.
5. Cordner SM, Fysh RR, Gordon H, Whitaker SJ. Deaths of two hospital inpatients poisoned by pilocarpine. *Br Med J* 1986;293:1285-7.
6. Covert EL, Boyd EM. The acute oral toxicity of pilocarpine. I. Clinical observations. *Pharmacologist* 1962;4:176.
7. Ellis PP, Littlejohn K. Pilocarpine hydrolysis: clinical significance. *Invest Ophthalmol* 1973;12:931-3.
8. Epstein E, Kaufman I. Systemic pilocarpine toxicity from overdosage in treatment of an attack of angle-closure glaucoma. *Am J Ophthal* 1965;59:109-10.
9. Everitt DE, Avorn J. Systemic effects of medications used to treat glaucoma. *Ann Int Med* 1990;112:120-5.
10. Ferguson MM. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:186-91.
11. Fox PC. Systemic therapy of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1987;66 (Spec Iss):689-92.
12. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, *et coll.* Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991;151:1149-52.
13. Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, *et al.* Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:243-8.
14. Greco JJ, Kelman CD. Systemic pilocarpine toxicity in the treatment of angle closure glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1973;5:57-9.
15. Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer* 1987;59:1123-5.

16. Greenspan D. Management of salivary dysfunction. Monographie de NCI 1990;9:159-61.
17. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1124-31.
18. Newell FW. Ophthalmology : Principles and concepts. 5^e éd. St. Louis. Toronto. London: The C.V. Mosby Company, 1982.
19. Pour PM, Lawson T, Donnelly T, Stepan K. Modification of pancreatic carcinogenesis in the hamster model. XI. Inhibitory effect of pilocarpine hydrochloride. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:191-4.
20. Riker WF. Cholinergic drugs. Dans : Drill Va, éd. Pharmacology in Medicine. 2^e éd. New York: Édition McGraw-Hill 1958;349-77.
21. Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:545-9.
22. Schmahl D, Mundt D, Schmidt KG. Experimental investigations on the influence upon the chemical carcinogenesis. 1st Communication: Studies with ethylnitroso-urea. *Z Krebsforsch* 1974;82:91-10054.
23. Selvin BL. Systemic effects of topical ophthalmic medications. *Southern Med J* 1983;76:349-58.
24. Sreebny LM, Valdini A. Xerosomia: a neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;147:1333-7.
25. Taylor P. Cholinergic agonists. Dans : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murod F, éditeurs. Goodman and Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics. 8^e éd. New York: Pergamon Press, MacMillan-Pergamon Publishing Corp, 1991:122-30.
26. Wiseman LR, Faulds D. Oral Pilocarpine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* 1995;49(1);143-55.
27. Zimmerman TJ. Pilocarpine. *Ophthalmology* 1981;88:85-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSALAGEN^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine

Le présent dépliant, qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs, n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine). Pour toute question au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) sont employés pour le traitement de la sécheresse de la bouche ou des yeux provoquée par une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou ou par le syndrome de Sjögren (une affection qui touche le système immunitaire et cause une sécheresse de certaines parties du corps, comme les yeux et la bouche).

Les effets de ce médicament :

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) agissent en stimulant la sécrétion de salive et de larmes par les glandes salivaires et les glandes lacrymales.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) dans les cas suivants :

- asthme non maîtrisé;
- inflammation aiguë de l'iris ou glaucome à angle étroit (angle fermé);
- hypersensibilité connue à la pilocarpine ou à tout autre ingrédient des comprimés.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de pilocarpine

Les ingrédients non médicinaux :

Acide stéarique, cellulose microcristalline, hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, polysorbate 80, cire de carnauba.

La présentation :

Comprimés à 5 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) si :

- vos battements cardiaques sont anormaux ou vous avez déjà souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous faites de l'hypertension (haute pression) ou de l'hypotension artérielle (basse pression);
- vous souffrez d'asthme, d'emphysème ou d'une bronchite ou vous avez de la difficulté à respirer;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie, comme l'hépatite ou la cirrhose;
- votre vision est floue, vous avez de la difficulté à voir la nuit, vous souffrez de glaucome ou d'une inflammation de l'œil (iritis);
- vous souffrez souvent de brûlures d'estomac ou d'indigestions, vous avez des ulcères;
- vous avez de la difficulté à uriner, vous souffrez d'insuffisance rénale ou avez des pierres aux reins;
- vous présentez des calculs biliaires (« pierres » à la vésicule biliaire);
- vous souffrez de confusion ou d'une maladie mentale ou vous avez des tremblements;

ou si :

- vous êtes enceinte, vous tombez enceinte ou vous allaitez. Votre médecin vous dira si vous devez suivre ce traitement;
- vous prenez d'autres médicaments, ou si vous commencez à en prendre, même s'il s'agit de produits achetés sans ordonnance. Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres dans votre organisme.

Les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) perturbent la vision chez certaines personnes. Assurez-vous donc de bien connaître les effets qu'ils ont sur vous avant d'entreprendre des activités dangereuses la nuit ou lorsque l'éclairage est mauvais (p. ex., conduire une voiture ou utiliser une machine).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin avant de prendre un nouveau médicament d'ordonnance ou en vente libre, y compris des médicaments à base de plantes médicinales, durant votre traitement par SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine).

Médicaments susceptibles d'interagir avec SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) :

- vitamines, suppléments nutritionnels et produits à base de plantes

et les médicaments employés pour traiter les affections suivantes :

- myasthénie grave (p. ex., ambénonium)
- rhume ou mal des transports (p. ex., certains antihistaminiques)
- hypertension (p. ex., bêtabloquants, comme le propranolol et le métoprolol)
- syndrome du côlon irritable
- maladie de Parkinson
- ulcères
- troubles urinaires

- problèmes de digestion;
- étourdissements;
- larmoiement;
- écoulement nasal;
- maux de tête;
- bouffées de chaleur (rougeur du visage).

Informez votre médecin sans tarder si l'un des effets secondaires énumérés ci-dessus persiste, vous incommode ou s'aggrave.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

Prenez 3 ou 4 comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) par jour, selon les directives de votre médecin. Votre médecin vous prescrira peut-être une dose plus faible si vous souffrez de troubles du foie ou des reins. Ne prenez pas plus de 6 comprimés (30 mg) par jour.

On peut prendre SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) avec ou sans aliments.

Vous ne devez pas mastiquer ni croquer les comprimés.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose sont les suivants : salivation, transpiration, vomissements, difficultés à respirer, variation de la tension artérielle, diarrhée, nausées et état de choc. Une confusion mentale et des troubles du rythme cardiaque peuvent également survenir.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), vous n'avez qu'à prendre la prochaine à l'heure habituelle; ne prenez pas plus de 2 comprimés à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La plupart des effets indésirables observés ont été généralement légers ou modérés. Il s'agit notamment de :

- transpiration légère à modérée;
- frissons;
- nausées (maux de cœur) et vomissements;
- diarrhée;
- besoin fréquent d'uriner;

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Faiblesse			✓
	Confusion, agitation ou état dépressif profond			✓
	Anomalies de la vision			✓
	Douleur à la poitrine, palpitations ou accélération du pouls			✓
	Difficulté à respirer			✓
	Fortes douleurs à l'estomac ou au ventre			✓
	Évanouissement			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Fréquence inconnue	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure des yeux, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine), veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C. Ne conservez pas ce médicament dans la salle de bain, car la chaleur et l'humidité pourraient l'endommager.

Gardez les comprimés SALAGEN (Comprimés de chlorhydrate de pilocarpine) hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez mentionner toute réaction indésirable suspectée associée à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Vous rendant sur la page web de signalement de réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/meffectcanada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des informations sur le signalement en ligne, par courrier électronique ou par fax ; ou en appelant sans frais au 1-866-234-2345

NOTE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables que vous rencontrez. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.methapharm.com> ou en communiquant avec le distributeur, Methapharm Inc., au 1-800-287-7686 x7804

La présente notice a été préparée par Amdipharm Limited, 3 Burlington road, Dublin 4, Ireland

Dernière révision : 28 février 2020