

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CYANOKIT^{MD}**

Hydroxocobalamine

Poudre pour solution injectable
2.5 g/ fiole 5 g/ fiole

Antidote

EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada
200-2695 North Sheridan Way
Mississauga (Ontario) L5K 2N6
Une société affiliée de Merck KGaA, Darmstadt,
Allemagne

Date de préparation :
14 mars 2014
Date d'approbation :
25 mars 2014

N° de contrôle de soumission : 168287

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	19
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	243
TOXICOLOGIE	276
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	312

Pr CYANOKIT^{MD}

Hydroxocobalamine
2,5 g de poudre pour solution injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	2 x 2,5 g de poudre pour solution injectable La concentration finale après la reconstitution est de 25 mg/ml 1 x 5 g de poudre pour solution injectable La concentration finale après la reconstitution est de 25 mg/ml	<i>Consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Cyanokit contient de l'hydroxocobalamine, un antidote indiqué pour le traitement d'un empoisonnement connu ou soupçonné au cyanure.

Cyanokit doit être administré de concert avec les mesures de décontamination et de soins appropriées.

Comment déceler un empoisonnement au cyanure chez un patient :

Un empoisonnement au cyanure peut être le produit de l'inhalation, de l'ingestion ou de l'exposition dermique à divers composés qui contiennent du cyanure, dont la fumée d'un incendie dans un espace clos. Au nombre des sources d'empoisonnement au cyanure, on compte le cyanure d'hydrogène et ses sels, les cyanogènes, dont les plantes cyanogéniques, les nitriles aliphatiques ou une exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.

La présence et l'étendue de l'empoisonnement au cyanure sont souvent inconnues au début. Il n'existe aucune analyse sanguine de confirmation largement répandue et rapide. Il faut prendre les décisions sur le traitement selon les antécédents cliniques et les signes et symptômes d'une intoxication au cyanure. Si les soupçons cliniques d'empoisonnement au cyanure sont élevés, Cyanokit doit être administré sans tarder.

Tableau 1 Signes et symptômes courants de l’empoisonnement au cyanure

Symptômes	Signes
<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Confusion • Dyspnée • Serrement à la poitrine • Nausées 	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l’état mental (p. ex. confusion, désorientation) • Crises épileptiques ou coma • Mydriase • Tachypnée/Hyperpnée (au début) • Bradypnée/Apnée (plus tard) • Hypertension (au début)/Hypotension (plus tard) • Collapsus cardiovasculaire • Vomissements • Concentration de lactate plasmatique ≥ 8 mmol/l

Dans certains contextes, des symptômes de panique, dont la tachypnée et les vomissements, peuvent imiter les premiers signes de l’empoisonnement au cyanure. Une altération de l’état mental (confusion et désorientation) et/ou une mydriase indiquent un véritable empoisonnement au cyanure, bien que ces signes puissent également se présenter à la suite d’une exposition à d’autres substances toxiques.

Inhalation de fumée :

Ce ne sont pas toutes les victimes d’inhalation qui présenteront nécessairement un empoisonnement au cyanure; le fait qu’elles peuvent présenter des brûlures, un traumatisme et une exposition à d’autres substances toxiques peut rendre le diagnostic d’empoisonnement au cyanure particulièrement difficile. Avant d’administrer Cyanokit, il faut évaluer les victimes d’inhalation de fumée pour déterminer si celles-ci :

- ont été exposées à la fumée d’incendie dans un endroit clos;
- ont de la suie autour de la bouche, du nez et/ou de l’oropharynx;
- présentent une altération de leur état mental.

Dans ce contexte, une hypotension et/ou une concentration de lactate plasmatique ≥ 10 mmol/l (valeur supérieure à la valeur mentionnée dans la section signes et symptômes, parce que le monoxyde de carbone contribue à l’acidémie lactique) suggèrent fortement un empoisonnement au cyanure. En présence des signes ci-dessus, il faut administrer immédiatement le traitement au Cyanokit pour rétablir la concentration de lactate plasmatique.

Utilisation avec d’autres antidotes du cyanure :

L’innocuité des autres antidotes du cyanure utilisés simultanément avec le Cyanokit n’a pas été établie. Si l’on décide d’administrer un autre antidote du cyanure avec le Cyanokit, ces produits médicaux ne doivent pas être administrés simultanément dans la même perfusion intraveineuse (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Environ 50 cas connus ou soupçonnés de victimes du cyanure âgées de 65 ans ou plus ont reçu de l’hydroxocobalamine dans des études cliniques. En général, l’innocuité et l’efficacité de l’hydroxocobalamine chez ces patients étaient semblables à celles observées chez les patients plus jeunes. Aucun réglage posologique n’est nécessaire chez les patients âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Peu de données sur l’innocuité et l’efficacité existent pour les patients pédiatriques. Pour les

nourrissons jusqu'aux adolescents, la dose de Cyanokit est fixée à 70 mg/kg (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Prise en charge urgente des patients – En plus de Cyanokit, le traitement d'un empoisonnement au cyanure doit comprendre des mesures immédiates pour dégager les voies respiratoires, assurer une oxygénation et une hydratation adéquates, assurer le soutien cardiovasculaire et gérer toute crise épileptique. Des mesures de décontamination doivent être établies compte tenu de la voie d'exposition.

Le Cyanokit n'est pas un substitut pour l'oxygénothérapie et ne doit pas retarder la mise en branle des mesures susmentionnées.

Cardiovasculaire

Une hausse transitoire et généralement asymptomatique de la tension artérielle peut s'observer chez les patients qui reçoivent de l'hydroxocobalamine. La hausse maximale de tension artérielle a été observée vers la fin de la perfusion.

Système immunitaire

Une hypersensibilité connue à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B12 doit entrer en ligne de compte dans l'analyse des bienfaits par rapport aux risques avant l'administration de Cyanokit, étant donné que des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients qui reçoivent de l'hydroxocobalamine. Les réactions allergiques peuvent comprendre l'anaphylaxie, un serrement à la poitrine, de l'œdème, de l'urticaire, un prurit, de la dyspnée et des éruptions cutanées. (USPI, même phrase)

Rénal

Étant donné son effet vasopresseur, l'hydroxocobalamine peut causer une vasoconstriction du réseau vasculaire rénal. Étant donné qu'au plus deux injections d'hydroxocobalamine peuvent être administrées, il est peu probable qu'elles aient un effet quelconque chez des patients dont la fonction rénale est normale; le résultat chez des patients dont la fonction rénale est réduite est inconnu.

Fonction sexuelle/Reproduction

Aucune étude animale sur la fertilité chez les mâles et les femelles et le début du développement embryonnaire jusqu'à l'implantation n'a été effectuée.

Une toxicité développementale, dont la tératogénicité, a été observée dans des études animales à des doses qui correspondent approximativement à la dose maximale recommandée pour l'homme. Voir **TOXICOLOGIE**.

Des taux d'hydroxocobalamine ont été détectés dans l'urine de certains patients jusqu'à 35 jours à la suite du traitement au Cyanokit, ce qui indique que l'élimination de Cyanokit de l'organisme n'est peut-être pas terminée après 35 jours.

Selon ces données, il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant les 2 mois qui suivent le traitement par Cyanokit.

Peau

Photosensibilité – L'hydroxocobalamine absorbe la lumière visible dans le spectre UV. Elle a donc le potentiel d'induire une photosensibilité. Bien que l'on ignore si la rougeur de la peau prédispose à la photosensibilité, il faut tout de même indiquer aux patients d'éviter l'exposition directe au soleil en présence d'une décoloration de la peau.

Populations spéciales

Femmes enceintes : Des études chez l'animal ont relevé des effets tératogènes à la suite d'une exposition quotidienne pendant l'organogénèse (Voir **TOXICOLOGIE**). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Cependant, le traitement de l'empoisonnement au cyanure peut permettre de sauver la vie de la mère ou du fœtus.

Si la grossesse est connue au moment du traitement par Cyanokit, ou si l'on découvre la grossesse après le traitement, les professionnels de la santé doivent signaler sans tarder au commanditaire qu'une femme enceinte a été exposée au traitement et faire un suivi étroit de la grossesse et de son issue.

L'exposition à Cyanokit pendant la grossesse a très peu été étudiée dans le cadre d'essais cliniques. Dans une étude clinique sur l'innocuité du Cyanokit chez des volontaires en santé, une femme enceinte a été inscrite par inadvertance et a reçu 5 g d'hydroxocobalamine i.v. pendant sa quatrième semaine de grossesse. Sa grossesse s'est déroulée sans problème, et elle a signalé avoir donné naissance à un bébé normal, en santé et à terme.

Dans une étude rétrospective sur l'ingestion et l'inhalation de cyanure, un sujet de sexe féminin enceinte de 4 mois a ingéré une quantité indéterminée de cyanure de potassium. Elle a reçu 10 g d'hydroxocobalamine en plus de thiosulfate de sodium dans les 24 heures qui ont suivi l'ingestion. Le fœtus est mort in utero. La mère a survécu sans séquelles.

L'effet du Cyanokit sur le travail et l'accouchement est inconnu.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'hydroxocobalamine est excrété dans le lait maternel. Étant donné le potentiel inconnu de réactions indésirables chez les bébés allaités, il faut cesser d'allaiter

après avoir reçu le traitement par Cyanokit.

Pédiatrie (< 18 ans) : Peu de données sur l'innocuité et l'efficacité existent pour les patients pédiatriques.

Gériatrie (≥ 65 ans) : En général, l'innocuité de l'hydroxocobalamine chez ces patients est semblable à celle observée chez les patients plus jeunes. Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Atteinte rénale : L'innocuité et l'efficacité de Cyanokit n'ont pas été étudiées chez les patients qui présentent une atteinte rénale. L'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine sont éliminées par les reins sous forme inchangée. Des cristaux d'oxalate ont été observés dans l'urine de sujets en santé qui ont reçu de l'hydroxocobalamine et de patients traités à l'hydroxocobalamine à la suite d'un empoisonnement soupçonné au cyanure.

Atteinte hépatique : L'innocuité et l'efficacité de Cyanokit n'ont pas été étudiées chez les patients qui présentent une atteinte hépatique.

Surveillance et analyses de laboratoire

Analyse des effets sur le cyanure sanguin : L'hydroxocobalamine diminuera les concentrations de cyanure sanguin. Bien que la détermination de la concentration sanguine de cyanure ne soit pas nécessaire et ne doit pas retarder le traitement à l'hydroxocobalamine, elle pourrait être utile pour établir un empoisonnement au cyanure. Si l'on prévoit de déterminer le taux sanguin de cyanure, il est recommandé de prélever l'échantillon sanguin avant d'initier le traitement par Cyanokit.

Interférence avec l'évaluation des brûlures : En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine a le potentiel d'induire une coloration rouge de la peau et donc d'interférer avec l'évaluation des brûlures. Cependant, des lésions cutanées, de l'œdème et de la douleur suggèrent fortement la présence de brûlures.

Interférence avec les analyses de laboratoire : En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine a le potentiel d'interférer avec la détermination de paramètres de laboratoire (par exemple, chimie clinique, hématologie, coagulation et paramètres urinaires) (Tableau 2). Les tests in vitro indiquent que l'étendue et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs comme la dose d'hydroxocobalamine, le mélange à analyser, la concentration du mélange à analyser, la méthodologie, l'appareil d'analyse, les concentrations de cobalamines-(III) dont la cyanocobalamine et, en partie, le temps écoulé entre le prélèvement et l'analyse de l'échantillon.

Fondé sur des études in vitro et des données pharmacocinétiques obtenues auprès de volontaires en santé, le tableau suivant décrit l'interférence avec les analyses de laboratoire qui pourrait être observée à la suite d'une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. On peut s'attendre à ce que l'interférence qui suit une dose de 10 g dure 24 heures de plus. L'étendue et la durée de l'interférence chez des patients empoisonnés au cyanure peuvent différer selon la gravité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement d'un appareil d'analyse à l'autre; par conséquent, il faut signaler et interpréter les résultats de laboratoire avec circonspection.

Tableau 2 Interférence de laboratoire observée avec des échantillons in vitro d'hydroxocobalamine

Paramètre de laboratoire	Aucune interférence observée	Augmentation artificielle ^a	Diminution artificielle ^a	Imprévisible ^c	Durée de l'interférence
Chimie clinique	Calcium Sodium Potassium Chlorure Urée Gamma glutamyl transférase (GGT)	Créatinine Bilirubine totale et conjuguée ^b Triglycérides Cholestérol Protéines totales Glucose Albumine Phosphatase alcaline	Alanine aminotransférase (ALT) Amylase	Phosphate Acide urique Aspartate aminotransférase (AST) Créatine kinase (CK) Isoenzyme MB de la créatine kinase (CKMB) Lactate déshydrogénase (LDH)	24 heures, à l'exception de la bilirubine (jusqu'à 4 jours)
Hématologie	Érythrocytes Hématocrite Volume corpusculaire moyen (VCM) Leucocytes Lymphocytes Monocytes Éosinophiles Neutrophiles Plaquettes	Hémoglobine (Hb) Hémoglobine corpusculaire moyenne (HCM) Concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire (CMHC) Basophiles			12 à 16 heures
Coagulation				Temps de thromboplastine partiel activé (aPTT) temps de prothrombine (PT) Quick ou INR	24 à 48 heures
Analyse d'urine		pH (avec doses ≥5 g) Glucose Protéines Érythrocytes Leucocytes Cétones Bilirubine Urobilinogène Nitrites	pH (avec doses équivalentes <5 g)		48 heures jusqu'à 8 jours; les changements de couleur peuvent persister jusqu'à 28 jours

^aInterférence ≥10 % observée avec au moins un appareil d'analyse

^bBaisse artificielle au moyen de la méthode diazo

^cRésultats contradictoires

Appareils d'analyse utilisés : ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM^{MD}/Architect^{MC} (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700^{MD} (Abbott), Clinitek^{MD} 500 (Bayer), Cobas Integra^{MD} 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA^{MD} Compact, Vitros^{MD} 950 (Ortho Diagnostics).

Interférence avec appareils d'hémodialyse : En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut entraîner l'arrêt préventif des appareils d'hémodialyse en raison d'une détection erronée d'une « fuite de sang ». Il faut tenir compte de cette éventualité avant d'entreprendre l'hémodialyse chez des patients traités à l'hydroxocobalamine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables graves associées à l'hydroxocobalamine comprennent des réactions allergiques et des hausses de la tension artérielle [Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine dans le cadre d'études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients avaient une exposition soupçonnée au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 autres sujets étaient des volontaires en santé qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

La plupart des patients observeront une coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses qui peut durer jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit. Tous les patients auront une urine rouge foncé; la couleur sera assez marquée pendant les trois jours qui suivent l'administration. La coloration de l'urine pourrait durer jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux taux d'essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables au médicament tirées d'essais cliniques sont utiles pour identifier des événements indésirables liés au médicament et pour le calcul approximatif des taux.

Expérience chez des sujets en santé : Une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo à dose unique ascendante (2,5, 5, 7,5 et 10 g) a été menée pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine chez 136 sujets adultes en santé. En raison de la coloration rouge foncé de l'hydroxocobalamine, les deux réactions indésirables qui surviennent le plus souvent sont la chromaturie (urine rouge foncé), signalée chez tous les sujets qui ont reçu une dose de 5 g ou plus, et l'érythème (rougeur de la peau), observée chez la plupart des sujets qui ont reçu une dose de 5 g ou plus. Les réactions indésirables signalées chez au moins 1 % du groupe recevant 5 g et les taux correspondants dans les groupes recevant 10 g et le placebo figurent au Tableau 3.

Tableau 3 Incidence de réactions indésirables qui surviennent chez ≥ 1 % des sujets en santé dans le groupe recevant 5 g et incidence correspondante dans les groupes recevant 10 g et le placebo

Réaction indésirable au médicament	Groupe posologique de 5 g		Groupe posologique de 10 g	
	Hydroxocobalamine	Placebo	Hydroxocobalamine	Placebo
	N = 66 n (%)	N = 22 n (%)	N = 18 n (%)	N = 6 n (%)
Troubles oculaires				
Yeux rouges	2 (3)	0	1 (6)	0
Maladies rénales et urinaires				
Chromaturie (urine rouge)	66 (100)	0	18 (100)	0
Pollakiurie (miction fréquente)	1 (2)	0	0	0
Troubles liés aux tissus cutanés et sous-cutanés				
Érythème	62 (94)	0	18 (100)	0
Éruption cutanée*	14 (21)	0	3 (17)	0
Troubles immunitaires				
Œdème facial	1 (2)	0	0	0
Prurit	1 (2)	0	3 (17)	0
Urticaire	1 (2)	0	0	0
Examens				
Hausse de l'amyase sanguine	1 (2)	0	0	0
Augmentation de la tension artérielle	12 (18)	0	5 (28)	0
Baisse du pourcentage de lymphocytes	5 (8)	0	3 (17)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Inconfort abdominal	2 (3)	0	2 (11)	0
Flatulences	1 (2)	0	0	0
Selles molles	1 (2)	0	0	0
Nausées	4 (6)	1 (5)	2 (11)	0
Vomissements	2 (3)	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	2 (3)	0	1 (6)	0
Maux de tête	4 (6)	1 (5)	6 (33)	0
Troubles généraux et affections liées au site d'administration				
Inconfort à la poitrine	3 (5)	0	2 (11)	0
Inconfort	1 (2)	0	0	0
Sensation de chaleur et/ou de froid	2 (3)	0	0	0
Réaction au site de perfusion	4 (6)	0	7 (39)	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur aux articulations et au dos	2 (3)	0	0	0
Troubles psychiatriques				
Agitation	2 (3)	0	0	0
Troubles respiratoires,				

thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	1 (2)	0	0
Maux de gorge ou sécheresse de la gorge	3 (5)	0	3 (17)

*Les éruptions cutanées étaient acnéiformes, en majeure partie

Effets indésirables moins courants qui surviennent dans moins de 1 % des cas

Troubles oculaires : Enflure, irritation.

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie, diarrhée, dysphagie et hématochésie.

Troubles généraux et affections liées au site d'administration : Œdème périphérique.

Maladies du système immunitaire : Réactions allergiques dont l'œdème angioneurotique et les éruptions cutanées (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles du système nerveux : Défaillances de mémoire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Effusion pleurale.

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices.

Expériences de victimes d'empoisonnement connu et soupçonné

Quatre études cliniques ouvertes et non contrôlées (dont une était prospective et trois étaient rétrospectives) ont été menées chez des victimes d'empoisonnement au cyanure connu ou soupçonné. Au total, 245 patients ont reçu un traitement à l'hydroxocobalamine dans le cadre de ces études. La détermination systématique des événements indésirables n'a pas été faite dans toutes ces études, et l'interprétation du lien de causalité est limitée en raison de l'absence de groupe témoin et des circonstances de l'administration (par exemple, utilisation chez les victimes d'un incendie). Voici les réactions indésirables signalées lors de ces études, selon la classe d'organes systémiques :

Troubles cardiaques : Extrasystoles ventriculaires, hausse du rythme cardiaque, anomalie de repolarisation sur l'électrocardiogramme.

Les réactions indésirables communes aux études des cas connus ou soupçonnés de victimes d'empoisonnement au cyanure et à l'étude des volontaires sains figurent dans la section sur les volontaires sains uniquement et ne sont pas répétées dans cette liste.

Observations anormales hématologiques et de chimie clinique

Le Cyanokit peut causer une décoloration rouge du plasma, ce qui peut entraîner une hausse ou une baisse artificielle des niveaux de certains paramètres de laboratoire (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La valeur moyenne de la numération de globules blancs a subi une légère hausse transitoire de la

référence de 2 à 12 heures après le traitement chez des sujets en santé. De petites baisses des concentrations sériques de sodium ont aussi été observées. Les valeurs modifiées demeuraient en général dans les intervalles normaux. On a estimé que d'autres changements mineurs et transitoires dans les résultats d'hématologie et de chimie clinique étaient attribuables à l'interférence par l'hydroxocobalamine ou à des variations individuelles.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la surveillance qui suit la commercialisation. Le lien de cause à effet entre ces événements et Cyanokit est inconnu. L'inhalation de fumée et l'exposition au cyanure peuvent avoir contribué aux événements suivants :

- Analyses de laboratoire anormales
- Œdème pulmonaire
- Arrêt cardiaque
- Insuffisance rénale – qui requiert une dialyse dans certains cas
- Atteinte transitoire de la fonction rénale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu général

En raison de son poids moléculaire élevé, il est peu probable que l'hydroxocobalamine interagisse avec des enzymes du CYP450 ou les inhibe à des concentrations significatives sur le plan clinique. On considère donc qu'il est peu probable qu'elle interagisse avec des médicaments qui sont des substrats du CYP450.

Une incompatibilité physique (formation de particules) et une incompatibilité chimique ont été observées lors de l'association d'hydroxocobalamine en solution et de certains médicaments fréquemment utilisés dans les tentatives de réanimation. L'hydroxocobalamine est aussi chimiquement incompatible avec le thiosulfate de sodium et le nitrite de sodium, et on l'a déclarée incompatible avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments et d'autres médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même ligne i.v. que l'hydroxocobalamine. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-médicament n'a été menée sur l'hydroxocobalamine.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-aliment n'a été menée sur l'hydroxocobalamine.

Interactions médicament- plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Étant donné sa couleur rouge foncé, on a découvert que l'hydroxocobalamine interfère avec la détermination colorimétrique de certains paramètres de laboratoire (par exemple, les paramètres chimiques, hématologiques, de coagulation et de l'urine). Les tests in vitro indiquent que l'étendue et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs comme la dose d'hydroxocobalamine, le mélange à analyser, la méthodologie, l'appareil d'analyse, les concentrations d'hydroxocobalamine et, en partie, le temps écoulé entre le prélèvement et l'analyse de l'échantillon. Fondé sur des études in vitro et des données pharmacocinétiques obtenues de volontaires en santé, le Tableau 2 décrit l'interférence avec les analyses de laboratoire qui pourrait être observée à la suite d'une dose de 5 g d'hydroxocobalamine (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On peut s'attendre à ce que l'interférence qui suit une dose de 10 g dure 24 heures de plus. L'étendue et la durée de l'interférence chez des patients empoisonnés au cyanure peuvent différer. Les résultats peuvent varier considérablement d'un appareil d'analyse à l'autre; par conséquent, il faut signaler et interpréter les résultats de laboratoire avec circonspection.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Facteurs posologiques

Un traitement exhaustif d'une intoxication aiguë au cyanure doit comprendre le soutien des fonctions vitales. Le Cyanokit devrait être administré de concert avec un soutien approprié des voies respiratoires et du système ventilatoire et circulatoire.

L'innocuité des autres antidotes du cyanure utilisés simultanément avec le Cyanokit n'a pas été établie. Si l'on décide d'administrer un autre antidote du cyanure avec le Cyanokit, ces produits médicaux ne doivent pas être administrés simultanément dans la même perfusion intraveineuse.

Dose recommandée et réglage posologique

Chez l'adulte, la dose initiale de Cyanokit est de 5 g administrée sous forme de perfusion i.v. Selon la gravité de l'empoisonnement et la réponse clinique, une deuxième dose peut être administrée par perfusion i.v. La dose totale maximale recommandée est de 10 g.

Chez les nourrissons jusqu'aux adolescents, la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 5 g. Selon la gravité de l'empoisonnement et la réponse clinique, une deuxième dose peut être administrée par perfusion i.v. La dose totale maximale recommandée est de 140 mg/kg de poids corporel, et ne doit pas dépasser 10 g (Tableau 4).

Tableau 4 Lignes directrices posologiques initiales chez les nourrissons et les adolescents

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
Dose initiale en ml	14	28	56	84	112	140	168

Utilisation en présence d'atteinte rénale et hépatique

Même si l'innocuité et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'ont pas été étudiées chez les patients qui présentent une atteinte rénale ou hépatique, Cyanokit est administré en tant que traitement d'urgence dans une situation aiguë et potentiellement mortelle seulement, et aucun réglage posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Administration

La dose initiale d'hydroxocobalamine pour les adultes est de 5 g (c.-à-d. les deux fioles de 2,5 g ou une fiole de 5,0 g) administrée par perfusion intraveineuse (i.v.) en 15 minutes (environ 15 ml/min), soit 7,5 minutes par fiole. Selon la gravité de l'empoisonnement et la réponse clinique, une deuxième dose de 5 g peut être administrée par perfusion i.v., pour une dose totale de 10 g. Le débit de perfusion de la deuxième dose varie de 15 minutes (pour les patients qui sont extrêmement instables) à 2 heures selon l'état du patient.

Reconstitution :

Dose par fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par ml
2,5 g	100 ml	100 ml environ	25 mg/ml
5,0 g	200 ml	200 ml environ	25 mg/ml

2,5 g Fiole : Chaque 2,5 g fiole doit être reconstituée avec 100 ml de diluant au moyen du dispositif de transfert stérile fourni. Une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) à injecter est le diluant recommandé. Un soluté lactate de Ringer ou une solution de glucose à 5 % peuvent aussi être utilisés uniquement si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) n'est pas disponible.

Il faut remuer doucement ou inverser la fiole de Cyanokit pendant au moins 30 secondes pour mélanger la solution. Elle ne doit pas être secouée vigoureusement, car la solution pourrait former de la mousse, ce qui complique la vérification de la reconstitution.

5,0 g Fiole: Chaque 5,0 g fiole doit être reconstituée avec 200 ml de diluant au moyen du dispositif de transfert stérile fourni. Une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) à injecter est le diluant recommandé. Un soluté lactate de Ringer ou une solution de glucose à 5 % peuvent aussi être utilisés uniquement si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) n'est pas disponible.

Il faut remuer doucement ou inverser la fiole de Cyanokit pendant au moins 60 secondes pour mélanger la solution. Elle ne doit pas être secouée vigoureusement, car la solution pourrait former de

la mousse, ce qui complique la vérification de la reconstitution.

Étant donné que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, certaines particules insolubles pourraient passer inaperçues. L'ensemble de perfusion intraveineuse fourni dans la trousse doit donc être utilisé, puisqu'il contient le bon filtre. Il doit s'amorcer avec la solution reconstituée. Au besoin, répéter la procédure avec la deuxième fiole.

Renseignements sur l'incompatibilité : Une incompatibilité physique (formation de particules) et une incompatibilité chimique ont été observées lors de l'association d'hydroxocobalamine en solution et de certains médicaments fréquemment utilisés dans les tentatives de réanimation.

L'hydroxocobalamine est aussi chimiquement incompatible avec le thiosulfate de sodium et le nitrite de sodium, et on l'a déclarée incompatible avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments et d'autres médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même ligne i.v. que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de produits sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré de plaquettes et/ou plasma frais congelé) par la même ligne i.v. n'est pas recommandée. Cependant, les produits sanguins et l'hydroxocobalamine peuvent être administrés simultanément par deux lignes i.v. distinctes (de préférence dans des extrémités controlatérales, si l'on utilise des lignes périphériques).

Conservation du produit médicamenteux reconstitué : Une fois reconstituée, l'hydroxocobalamine est stable pendant au plus 6 heures à une température qui varie de 2 à 40 °C (35,6 à 104 °F). Ne pas congeler. Tout produit reconstitué qui n'est pas utilisé dans les 6 heures doit être jeté.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez contacter votre centre antipoison régional.

Il existe peu de données sur une surdose de Cyanokit. Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans que des réactions indésirables liées à la dose aient été signalées. En cas de surdose, le traitement doit viser la gestion des symptômes. L'hémodialyse peut être efficace dans de telles circonstances, mais elle est uniquement indiquée si la toxicité liée à l'hydroxocobalamine est importante. En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec les appareils d'hémodialyse (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Surveillance et analyses de laboratoire).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le cyanure est un poison extrêmement toxique. En l'absence de traitement rapide et adéquat, l'exposition à une dose élevée de cyanure peut causer la mort en quelques minutes, en raison de

l'inhibition du cytochrome oxydase, qui entraîne l'arrêt de la respiration cellulaire. Plus précisément, le cyanure se lie rapidement au cytochrome a₃, un composant du complexe cytochrome c oxydase des mitochondries. L'inhibition du cytochrome a₃ empêche la cellule d'utiliser l'oxygène et force le métabolisme anaérobie, ce qui entraîne la production de lactate, l'hypoxie cellulaire et l'acidose métabolique. Dans un cas aigu d'empoisonnement par une forte quantité de cyanure, le mécanisme de toxicité peut aussi toucher d'autres systèmes d'enzymes. Les signes et symptômes d'un empoisonnement systémique aigu au cyanure peuvent se développer rapidement, soit en quelques minutes, selon la voie et l'étendue de l'exposition au cyanure.

Le mécanisme d'action de l'hydroxocobalamine dans le traitement de l'empoisonnement au cyanure repose sur sa capacité de se lier solidement aux ions cyanure. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion cyanure en substituant le ligand hydroxo lié au cobalt trivalent, pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique excrété dans l'urine.

Pharmacodynamique

L'administration de Cyanokit à des patients empoisonnés au cyanure avec la formation concomitante de cyanocobalamine a entraîné des hausses de tension artérielle et des changements variables du rythme cardiaque après l'initiation de perfusions d'hydroxocobalamine. Des études précliniques suggèrent qu'une hausse de tension artérielle peut être liée à la capacité de l'hydroxocobalamine à désactiver le monoxyde d'azote (Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacocinétique

Tableau 5 **Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'hydroxocobalamine chez des sujets en santé (c.-à-d. cobalamines-(III) totales)**

	C_{max} (µg eq/ml)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-t} (µg eq/ml*h)	Clairance (l/h)	Volume de distribution (l)
Dose unique de 5,0 g Moyenne (ÉT)	579,0 (112,6)	31,0 (2,8)	8 453,7 (2 639,8)	0,566 (0,148)	21,8 (5,0)
Dose unique de 10 g Moyenne (ÉT)	995,3 (149,1)	29,6 (4,7)	14 271,5 (2 166,5)	0,645 (0,103)	23,0 (2,7)

Remarques : Tous les calculs des paramètres pharmacocinétiques reposent sur la somme de tous les complexes de cobalamine-(III) et représentent le total des cobalamines-(III).

Absorption et distribution : À la suite d'une administration i.v. d'hydroxocobalamine, une importante liaison aux protéines plasmatiques et à des composés physiologiques de faible poids moléculaires survient, pour obtenir divers complexes de cobalamine-(III) en remplaçant le ligand hydroxo. Les cobalamines-(III) de faible poids moléculaire formées, dont l'hydroxocobalamine, sont dites « cobalamines-(III) libres »; la somme des cobalamines libres et liées aux protéines est dite « cobalamines-(III) totales ». Pour représenter l'exposition à la somme de tous les dérivés, on a analysé la pharmacocinétique des cobalamines-(III) au lieu de l'hydroxocobalamine seule, au moyen

de l'unité de concentration $\mu\text{g eq/ml}$.

La pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée à la suite de l'administration i.v. d'une dose unique de 2,5 à 10 g d'hydroxocobalamine chez des volontaires sains. Des valeurs moyennes de C_{max} pour les cobalamines-(III) libres et totales de 113 et 579 $\mu\text{g eq/ml}$, respectivement, ont été calculées à la suite d'une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. De même, des valeurs moyennes de C_{max} pour les cobalamines-(III) libres et totales de 197 et 995 $\mu\text{g eq/ml}$, respectivement, ont été calculées à la suite d'une dose de 10 g d'hydroxocobalamine.

Métabolisme : L'hydroxocobalamine réagit avec les composants du plasma pour former divers complexes de cobalamine-(III). La structure exacte de ces métabolites de l'hydroxocobalamine n'a pas été analysée. Chez les personnes empoisonnées au cyanure, l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former la cyanocobalamine.

Excrétion : On a établi la demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales à environ 26 à 31 heures, aux deux niveaux posologiques de 5 g et 10 g. La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans l'urine pendant la période du prélèvement de 72 heures était d'environ 60 % d'une dose de 5 g et d'environ 50 % d'une dose de 10 g d'hydroxocobalamine. En tout, on a calculé que l'excrétion urinaire totale représentait au moins 60 à 70 % de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produisait dans les 24 premières heures, mais une urine rouge a été observée pendant au plus 35 jours après la perfusion i.v.

Chez les patients empoisonnés au cyanure, on s'attend à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former la cyanocobalamine, qui est excrétée dans l'urine. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être touchée par la charge en cyanure dans l'organisme, étant donné qu'on a signalé que la cyanocobalamine a une demi-vie 2 à 3 fois plus courte que celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

Populations et conditions spéciales

Pédiatrie : La pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

Gériatrie : La pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine n'a pas été étudiée chez les patients gériatriques.

Sexe : Une fois les paramètres normalisés en fonction du poids corporel, on n'a constaté aucun écart important entre les sujets de sexe masculin et féminin pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques des cobalamines-(III) libres et totales à la suite de l'administration de 5 et 10 g d'hydroxocobalamine.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une atteinte hépatique.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'hydroxocobalamine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une atteinte rénale. L'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine sont

éliminées par les reins sous forme inchangée. Des cristaux d'oxalate ont été observés dans l'urine de sujets en santé qui ont reçu de l'hydroxocobalamine et de patients traités à l'hydroxocobalamine à la suite d'un empoisonnement soupçonné au cyanure.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservation de la forme lyophilisée : Conserver à 25 °C (77 °F); écarts permis entre 15 à 30 °C (59 à 86 °F) [voir Température ambiante contrôlée USP].

Pendant de brèves périodes, le Cyanokit peut être exposé à des variations de température liées au transport habituel (exposition de 15 jours à des températures qui varient de 5 à 40 °C (41 à 104 °F), transport dans le désert (exposition de 4 jours à des températures qui varient de 5 à 60 °C (41 à 140 °F)) et à l'exposition à des cycles de gel et de dégel (exposition de 15 jours à des températures qui varient de -20 à 40 °C (-4 à 104 °F)). [1.3.3 USPI]

Conservation de la solution reconstituée : Conserver pendant au plus 6 heures à une température située entre 2 et 40 °C (35,6 et 104 °F). Ne pas congeler. Jeter toute partie inutilisée après 6 heures.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Veuillez consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité des formes posologiques :

Le Cyanokit 2,5 g de poudre pour solution injectable consiste en deux fioles de verre de type II incolores de 250 ml fermées au moyen d'un bouchon de caoutchouc de bromobutyl et d'un capuchon en aluminium avec couvercle en plastique.

Le Cyanokit 5,0 g de poudre pour solution injectable consiste en deux fioles de verre de type I incolores de 250 ml fermées au moyen d'un bouchon de caoutchouc de bromobutyl et d'un capuchon en aluminium avec couvercle en plastique.

Composition :

Chaque fiole contient de poudre cristalline d'hydroxocobalamine lyophilisée rouge foncé injectable. Les excipients contiennent de l'acide chlorhydrique.

Chaque 2,5 g emballage de Cyanokit contient deux fioles en verre (chaque fiole en verre est emballée dans une boîte de carton), deux dispositifs de transfert stériles, un ensemble de perfusion intraveineuse stérile et un court cathéter stérile pour l'administration aux enfants. Le diluant n'est pas fourni.

Chaque 5,0 g emballage de Cyanokit contient une fiole emballée dans une boîte de carton, une dispositifs de transfert stériles, un ensemble de perfusion intraveineuse stérile et un court cathéter stérile pour l'administration aux enfants. Le diluant n'est pas fourni.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

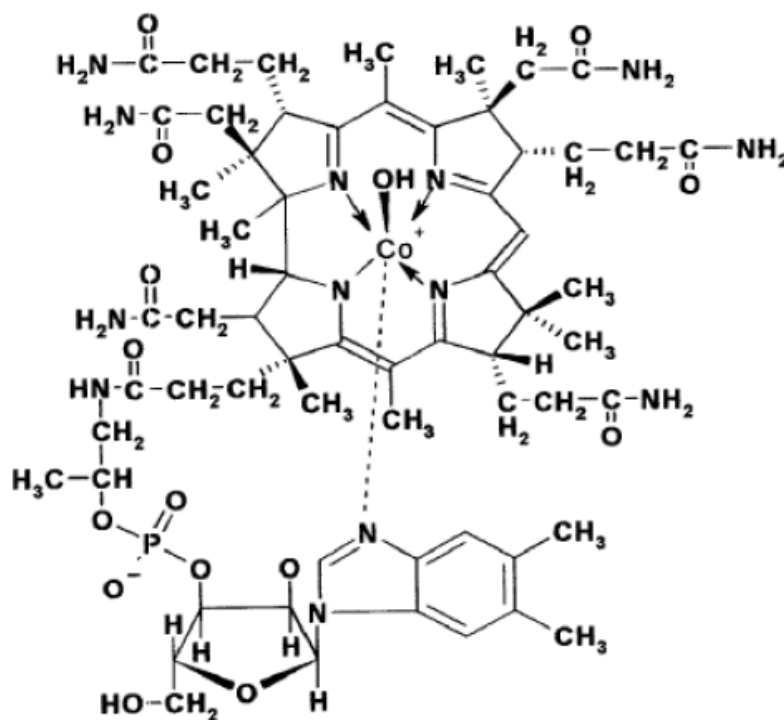
Substance médicamenteuse

Nom propre : Hydroxocobalamine

Nom chimique : Cobinamide, dihydroxyde, phosphate dihydrogène (ester), mono (sel interne), 3'-ester avec 5,6-diméthyl-1- α -D-ribofuranosyl-1H-benzimidazole

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$
1 346 unités de masse atomique

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : L'hydroxocobalamine est la forme hydroxylée de la vitamine B₁₂ et une grosse molécule où un ion cobalt est coordonné en quatre positions par un anneau tétrapyrole (ou corrine). Il s'agit d'une poudre hygroscopique, inodore, rouge foncé et cristalline qui est facilement soluble dans l'eau et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone et l'oxyde de diéthyle.

Quand elle est reconstituée dans 100 ml (2,5 g fiole) ou 200ml (5,0 g fiole) de diluant, l'hydroxocobalamine donne une solution injectable rouge foncé de 25 mg/ml dont le pH varie de 3,0 à 6,0.

ESSAIS CLINIQUES

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée sur l'efficacité chez l'être humain n'a été effectuée. Une étude contrôlée chez les animaux a illustré l'efficacité chez des chiens adultes empoisonnés au cyanure [Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**].

Aspects démographiques et plan de l'essai

L'étude Baud 1 était une étude prospective, non contrôlée et ouverte menée auprès de 69 sujets qui avaient été exposés à l'inhalation de la fumée d'un incendie. Les sujets devaient avoir plus de 15 ans, avoir de la suie dans la bouche et les expectorations (pour indiquer une importante exposition à la fumée) et avoir un état neurologique altéré. L'exposition au cyanure a été confirmée a posteriori par une analyse de l'échantillon de sang prélevé sur les lieux de l'incendie. La dose médiane d'hydroxocobalamine était de 5 g, et variait de 4 à 15 g.

Tableau 6 Résumé des données démographiques des patients de l'étude Baud 1 exposés au cyanure par inhalation de fumée

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude	Âge médian (fourchette)	Sexe
Étude Baud 1	Étude de phase III, prospective et ouverte avec collecte subséquente et rétrospective de nouvelles données	Hydroxocobalamine 5,0 g Hydroxocobalamine Perfusion i.v. (15 à 30 minutes) Dose répétée permise jusqu'à un maximum de 15,0 g	N = 69	44 ans (20 à 94 ans)	Féminin : n = 36 (52,5 %) Masculin : n = 33 (47,8 %)

Résultats de l'étude

Cinquante sujets sur les 69 (73 %) ont survécu à la suite d'un traitement à l'hydroxocobalamine. Quinze patients traités à l'hydroxocobalamine ont subi un arrêt cardiaque sur les lieux de l'accident; 13 de ces sujets sont décédés et 2 ont survécu.

Parmi les 42 sujets dont les taux plasmatiques de cyanure initiaux avant le traitement étaient considérés comme potentiellement toxiques (soit $\geq 39 \mu\text{mol/l}$), 28 (67 %) ont survécu. Parmi les 19 sujets dont les taux de cyanure avant le traitement étaient considérés comme potentiellement mortels (soit $\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 11 (58 %) ont survécu.

Parmi les 50 sujets qui ont survécu, 9 sujets (18 %) avaient des séquelles neurologiques quand ils ont quitté l'hôpital. Ces séquelles comprenaient la démence, une confusion, un retard psychomoteur, une amnésie antérograde, une détérioration intellectuelle, un syndrome cérébelleux modéré, une aphasie et une défaillance de mémoire.

En plus de l'étude Baud 1, deux études rétrospectives et non contrôlées ont été menées chez des sujets qui avaient été exposés au cyanure dans un incendie ou par l'inhalation de fumée. Ils ont été traités avec au plus 15 g d'hydroxocobalamine. Le taux de survie dans ces deux études (chez les patients dont l'issue était connue) était de 34 sur 58 (59 %) pour la première étude, et 30 sur 72 (42 %) pour la seconde. Une autre étude rétrospective et non contrôlée a été menée chez 14 sujets exposés au cyanure à partir de sources autres qu'un incendie ou la fumée (soit l'ingestion ou l'inhalation). Les sujets ont été traités au moyen de 5 à 20 g d'hydroxocobalamine. Dix sujets sur 14 (71 %) ont survécu après l'administration d'hydroxocobalamine.

Expérience clinique combinée

Dans tous les essais cliniques, 245 patients au total qui présentaient un empoisonnement au cyanure soupçonné ou confirmé ont fait partie des études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Parmi les 213 patients dont l'issue était connue, le taux de survie était de 58 %. Parmi les 89 patients décédés, 63 présentaient un arrêt cardiaque au départ, ce qui laisse croire que nombre de ces patients avaient presque assurément subi des lésions au cerveau irréparables avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients qui ne présentaient pas d'arrêt cardiaque au départ et dont l'issue était connue, 118 (82 %) ont survécu. De plus, chez 34 patients dont la concentration connue de cyanure se situait au-delà du seuil mortel ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62 %) ont survécu à la suite du traitement à l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était en général associée à une normalisation de la tension artérielle (tension artérielle systolique $> 90 \text{ mmHg}$) chez 17 des 21 patients (81 %) qui avaient une faible tension artérielle (tension artérielle systolique > 0 et $\leq 90 \text{ mmHg}$) après l'exposition au cyanure. Quand il a été possible de mener une évaluation neurologique au fil du temps (chez 96 patients parmi les 171 qui ont présenté des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53 %) patients qui ont reçu de l'hydroxocobalamine ont montré une amélioration ou se sont rétablis complètement.

Personnes âgées : Environ 50 cas connus ou soupçonnés de victimes du cyanure âgées de 65 ans ou plus ont reçu de l'hydroxocobalamine dans des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients a été semblable à celle observée chez les patients plus jeunes.

Patients pédiatriques

Des données ont été tirées d'une base de données constituée en France auprès de 56 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose totale moyenne d'hydroxocobalamine était d'environ 120 mg/kg de poids corporel. Le taux de survie de 41 % dépendait largement de la situation clinique. Parmi les 20 patients pédiatriques sans arrêt cardiaque initial, 18 (90 %) ont survécu, dont quatre qui s'en sont remis avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les patients pédiatriques a été semblable à celle observée chez les adultes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

Étude d'efficacité chez le chien

Des preuves de l'efficacité de l'hydroxocobalamine pour le traitement d'un empoisonnement au cyanure ont été obtenues principalement d'études menées chez des animaux en raison du facteur éthique associé à de telles études chez des humains.

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été examinée dans une étude contrôlée menée avec des chiens adultes empoisonnés au cyanure. Les chiens ont été empoisonnés par administration intraveineuse d'une dose mortelle de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu l'excipient (chlorure de sodium 9 mg/ml) et 75 mg/kg ou 150 mg/kg d'hydroxocobalamine administrée par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et de 150 mg/kg sont approximativement équivalentes à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine, respectivement, chez l'humain, selon non seulement le poids corporel mais aussi la C_{\max} des cobalamines-(III) totales.

Le taux de survie à l'heure 4 et au jour 15 était considérablement plus élevé dans les groupes posologiques de 75 mg/kg et de 150 mg/kg d'hydroxocobalamine en comparaison à des chiens qui recevaient l'excipient seulement (Tableau 7) :

Tableau 7 Survie de chiens empoisonnés au cyanure

Paramètre	Traitement		
	Excipient N = 17	Cyanokit	
		75 mg/kg N = 19	150 mg/kg N = 18
Survie à l'heure 4, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Survie au jour 15, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

L'histopathologie a révélé des lésions au cerveau qui vont de pair avec l'hypoxie induite par le cyanure. L'incidence de lésions au cerveau était considérablement inférieure chez les chiens qui avaient reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens qui avaient reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou l'excipient. Le rétablissement rapide et complet de l'hémodynamique et par la suite des gaz sanguins, du pH et du lactate après un empoisonnement au cyanure a probablement contribué à l'issue plus favorable chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine.

L'hydroxocobalamine a fait passer la concentration de cyanure dans le sang total d'environ 120 nmol/ml à 30 à 40 nmol/ml à la fin de la perfusion, en comparaison à 70 nmol/ml chez les chiens qui avaient reçu l'excipient seul.

Effets hémodynamiques de l'hydroxocobalamine

L'éventualité de l'emprisonnement du NO en tant que cause des effets hémodynamiques de l'hydroxocobalamine a été examinée chez des lapins anesthésiés. D'abord, les lapins ont reçu une perfusion de 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou d'excipient en l'absence ou en la présence de L-N⁰-nitro-L-arginine méthyl ester (L-NAME), un inhibiteur de la synthase-NO endothéliale. Ensuite, étant donné que l'on sait que l'inhibition de NO-synthase par le L-NAME lui-même augmente la tension artérielle, le L-NAME a été remplacé par des doses d'angiotensine II (ANGII) équipressive pour élucider une interférence éventuelle de la tension artérielle élevée avec les effets hémodynamiques liés à l'hydroxocobalamine.

L'hydroxocobalamine perfusée à une dose de 75 mg/kg a causé des effets hémodynamiques modérés en comparaison à l'excipient seul, qui n'a eu aucun effet. La tension artérielle moyenne (TAM) et la résistance périphérique totale (RPT) ont augmenté, tandis que le rythme cardiaque (RC) et le débit cardiaque (DC) ont diminué. Le L-NAME a causé d'importants effets hémodynamiques, soit une hausse de la TAM et de la RPT, et une baisse du DC. Le RC a subi une légère baisse seulement. L'effet hémodynamique du L-NAME a été maintenu pendant la durée de l'expérience. La perfusion d'hydroxocobalamine en présence de L-NAME n'a entraîné aucun autre changement hémodynamique.

La perfusion d'ANGII a augmenté la TAM et la RPT, et a diminué le DC. Le RC n'a pas changé. Les effets hémodynamiques de l'ANGII ont été maintenus pendant la durée de l'expérience. Les hausses de la TAM entraînées par le L-NAME et l'ANGII étaient comparables. Cependant, en comparaison au L-NAME, l'ANGII n'a pas empêché les effets hémodynamiques de l'hydroxocobalamine, soit une nouvelle hausse de la TAM et de la RPT, tandis que le DC a diminué. Le RC a subi une légère baisse seulement.

En résumé, chez des lapins anesthésiés et après une inhibition de la NO-synthase par le L-NAME, les effets hémodynamiques modérés de l'hydroxocobalamine, en particulier la hausse de la TAM et de la RPT, ont été évités. Les changements hémodynamiques induits par le L-NAME lui-même n'étaient pas un facteur important dans l'absence d'effet de l'hydroxocobalamine, parce qu'une dose équipressive d'ANGII utilisée au lieu du L-NAME n'a pas empêché les changements hémodynamiques liés à l'hydroxocobalamine. On peut donc conclure que chez les lapins anesthésiés, les effets hémodynamiques modérés de l'hydroxocobalamine sont causés par les propriétés de désactivation du NO du composé, ce qui peut mener à la vasoconstriction des vaisseaux de conductance et de résistance.

Pharmacocinétique

Une augmentation de l'ASC proportionnelle à la dose a été prouvée pour les cobalamines-(III) libres et les cobalamines-(III) totales chez les chiens et les humains, à la suite d'une administration i.v. Les demi-vies moyennes prédominantes étaient de 6 et 8 heures chez les chiens, et de 28 et 31 heures chez les humains pour les cobalamines-(III) libres et totales, respectivement. La clairance totale de l'organisme des cobalamines-(III) libres chez les chiens était de 0,38 à 0,50 l/h/kg, et était environ 6 à 7 fois supérieure en comparaison aux cobalamines-(III) totales.

Étant donné que l'hydroxocobalamine est administrée directement dans le compartiment où elle exerce principalement son effet de détoxification, c'est-à-dire dans le sang, les études sur la distribution ont porté principalement sur la liaison avec les protéines plasmatiques, et la distribution de l'hydroxocobalamine aux organes n'a pas été examinée.

La distribution d'hydroxocobalamine est principalement influencée par la liaison de coordination aux protéines. Pendant la liaison aux protéines plasmatiques, l'hydroxocobalamine réagit en remplaçant le ligand hydroxo lié par coordination par des groupes accessibles histidine et thiol des protéines pour former divers complexes de cobalamine-(III). Les concentrations d'équilibre ont été atteintes seulement 1 à 2 heures après la perfusion.

La liaison protéinique de l'hydroxocobalamine a été examinée ex vivo dans le cadre d'études toxicocinétiques chez les rats et les chiens et pendant une étude clinique de phase I par la quantification de cobalamines-(III) libres. On a observé d'importantes différences dans la liaison protéinique à l'équilibre d'une espèce à l'autre, si l'on tient compte de la fraction libre moyenne des cobalamines-(III); c'était chez les humains que cette fraction était la plus faible, soit environ 5 % uniquement. Les rats avaient la fraction libre la plus élevée, soit environ 24 %, et les chiens, environ 16 %. Cette différence entre les espèces peut être liée à la réactivité des résidus accessibles de l'histidine et de cystéine qui dépend de la structure tertiaire des protéines plasmatiques respectives.

Le métabolisme de l'hydroxocobalamine est principalement caractérisé par des réactions d'échange du ligand hydroxo avec d'autres ligands physiologiques qui affichent une affinité élevée avec la cobalamine-(III). Par conséquent, la liaison de l'hydroxocobalamine aux protéines plasmatiques peut être considérée comme un métabolisme réversible. De plus, l'hydroxocobalamine forme de faibles dérivés moléculaires associés à des composés physiologiques de coordination comme les thiols, l'histidine, le thiocyanate et autres. Plusieurs pics non identifiés de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) ont été détectés dans des quantités de plasma incubées in vitro avec l'hydroxocobalamine.

On sait que l'hydroxocobalamine est capable de réagir avec le cyanure pour former de la cyanocobalamine in vivo, même aux très faibles concentrations physiologiques des deux réactifs. En raison de la stabilité extrêmement élevée du complexe ($K_{\text{diss}} \approx 10^{-12} \text{ M}^{-1}$), la cyanocobalamine est considérée comme un produit final physiologique de l'hydroxocobalamine, surtout en présence d'intoxication au cyanure. On sait que cette réaction se fait très rapidement; la vitesse de la réaction est de $660 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $320 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ pour le CN^- et l' HCN , respectivement.

L'excrétion de l'hydroxocobalamine se fait principalement par voie rénale. Dans la presse scientifique, on signale que l'hydroxocobalamine est excrétée dans l'urine chez le chien. Chez des volontaires humains, la clairance rénale moyenne de l'hydroxocobalamine (2,5 g à 10,0 g) représentait 58 % à 74 % de la clairance totale.

TOXICOLOGIE

Le profil toxicologique de l'hydroxocobalamine a été examiné chez le rat et le chien. Les études rassemblaient des études avec une dose unique chez le rat et le chien et des études de toxicité avec dose répétée chez le chien, qui ont duré 3 jours et 4 semaines. De plus, la cyanocobalamine, le produit issu de la détoxification du cyanure après une réaction avec l'hydroxocobalamine, a été testée dans une étude de 14 jours avec dose répétée chez le chien. Les études toxicologiques significatives sont présentées au Tableau 9.

Tableau 9 **Résumé des études toxicologiques**

Nbre de membres de chaque sexe par groupe selon l'espèce et la souche	Voie/Durée	Doses (mg/kg)	Principaux résultats
Toxicité de la dose unique chez les chiens			
Chien/Beagle Marshall 4 M/4 F	i.v./ Dose unique	150 300 1200	<p>DSENO = 300 mg/kg</p> <p>Symptômes cliniques : urine, peau et muqueuses rougeâtres. Des rides et/ou papules autour de la tête et une enflure des oreilles ont été observées de façon transitoire chez 1 mâle qui a reçu une faible dose et chez la plupart des chiens du groupe de 300 mg ou de 1 200 mg/kg. On dénote une importante chute dans les plaquettes de certains animaux du groupe de 1 200 mg/kg. On observe une augmentation transitoire de la numération érythrocytaire, des hématocrites et de l'hémoglobine dans tous les groupes pendant au plus une heure après la fin de l'administration du médicament. On note une légère augmentation de l'ALT et de l'AST chez 2 mâles qui ont reçu une dose faible et 1 mâle qui a reçu une dose moyenne. On observe des hausses légères à prononcées de l'ALT et de l'AST chez des chiens du groupe de 1 200 mg/kg. On observe une hausse légère de l'ALP à 300 mg/kg et plus. Tous les effets cliniques hématologiques et chimiques étaient réversibles à la fin de la période de rétablissement de 14 jours.</p> <p>Histopathologie : foie : œdème du sinus, activation des cellules de Kupffer, petites nécroses aiguës et légère hausse de l'incidence de microgranulomes constatés 24 heures après l'administration de 300 ou de 1 200 mg/kg. Reins : dilatation des tubules, formation de cylindres tubulaires et hémorragies interstitielles et médullaires focales observées dans les reins des chiens qui ont reçu une dose élevée 24 heures après l'administration; des dépôts cristallins intracytoplasmiques ont été observés chez 1 mâle qui a reçu une dose élevée et 1 femelle qui a reçu une faible dose. Autres organes : vasculite dans le tissu adipeux qui entoure la trompe utérine chez une femelle qui a reçu une dose élevée.</p> <p>À la fin de la période sans traitement de deux semaines, les changements suivants ont été observés : dépôt d'éosinophiles dans les cellules de Kupffer dans tous les groupes traités, reins : dilatation tubulaire, cylindres tubulaires chez les chiens qui ont reçu une dose élevée, moelle osseuse : nécrose d'un type de cellules chez les macrophages les plus susceptibles dans tous les groupes traités; on estime que les changements dans le foie et la moelle osseuse étaient liés au stockage excessif.</p>
Étude de toxicité à dose répétée chez les chiens			
Chien/Beagle Marshall 2 M/2 F	i.v./3 jours	300 600 1200	<p>Symptômes cliniques : urine, peau et muqueuses rougeâtres. Rides et/ou papules autour de la tête et une enflure aux oreilles observées chez tous les chiens traités. Signes apparentés à l'urticaire observés pendant au plus 6 h chez les chiens qui ont reçu la dose élevée. Légère baisse de lymphocytes chez 1 femelle qui a reçu la faible dose, 1 femelle qui a reçu la dose moyenne et tous les chiens qui ont reçu une dose élevée. Baisse de la numération plaquettaire chez 3 chiens qui ont reçu une dose élevée, hausse marquée du taux de sédimentation des érythrocytes après 1 à 2 h chez 2 femelles qui ont reçu une dose élevée. Hausse modérée de l'ALT et de l'AST dans tous les groupes en général, mais prononcée chez certains chiens. Augmentation</p>

Nbre de membres de chaque sexe par groupe selon l'espèce et la souche	Voie/Durée	Doses (mg/kg)	Principaux résultats
			<p>marquée de l'ALP chez 1 femelle qui a reçu une faible dose et 2 femelles qui ont reçu une dose élevée. Les taux de potassium ont légèrement diminué chez 1 femelle qui a reçu une faible dose et chez tous les chiens qui ont reçu une dose moyenne et élevée. Nécropsie : décoloration des tissus riches en fibres élastiques et en collagène. Histopathologie : nécroses hépatocellulaires dans tous les groupes posologiques. Dépôt dose-dépendant d'éosinophiles dans les cellules de Kupffer de tous les groupes posologiques. Dépôt d'un pigment brun chez 3/4 des chiens de chaque groupe posologique. Dilatation des tubules rénaux avec formation de cylindres protéinacés et nécrose d'un type de cellules tubulaires chez les groupes de 600 et 1 200 mg/kg. Formation focale et segmentaire de thrombus dans les glomérules, fuite plasmatique focale des artères du cortex des reins, œdème des cellules tubulaires et hémorragies focales dans le groupe de 1 200 mg/kg. Quelques nécroses d'un type de cellule ont été observées dans la moelle osseuse de 1/4, 3/4 et 4/4 des chiens des groupes posologiques faible, moyen et élevé respectivement. Une dégénérescence focale minimale à légère des myofibrilles a été diagnostiquée dans le ventricule gauche du cœur chez 2 chiens du groupe de la dose élevée. Une formation rapide de thrombus dans la rate de 3 chiens qui ont reçu une dose élevée et des hémorragies périphériques qui touchent les vaisseaux autour du hile chez 2 chiens du groupe de 1 200 mg/kg ont été observées. La formation rapide de thrombus chez 1 chien qui a reçu une dose moyenne, de façon unilatérale dans le corps ciliaire de l'œil et, chez 2 chiens qui ont reçu une dose élevée, dans la vésicule biliaire et les tissus adipeux qui entourent la trompe utérine. Dépôt minimal d'éosinophiles dans les macrophages sinusaux des ganglions lymphatiques chez certains animaux qui ont reçu une dose faible, moyenne et élevée.</p>
Chien/Beagle Marshall 3 M/3 F (75, 150) 5 M/5 F (300)	i.v./4 semaines	17 150 300	<p>Symptômes cliniques; urine, peau et muqueuses rougeâtres dans tous les groupes posologiques tout au long de la période de traitement mais réversibles au plus tard à la fin de la période de rétablissement de 8 semaines. Enflure des oreilles, rides et/ou papules dans la région de la tête chez les animaux qui ont reçu une dose moyenne et élevée. Cas isolés de vomissements et/ou de salivation chez certains animaux qui ont reçu la dose élevée. Numération plaquettaire réduite chez 1 femelle qui a reçu une faible dose et 1 mâle qui a reçu une dose élevée à la semaine 4. Hausse de l'ALT dose-dépendante dans tous les groupes posologiques. Hausse de l'AST chez tous les mâles traités et 1 femelle qui a reçu une dose élevée. Hausse de l'ALP chez 2 mâles qui ont reçu la dose élevée. Une incidence accrue de cristaux d'oxalate a été observée dans l'urine de tous les animaux traités en comparaison aux témoins à la semaine 4. Tous ces changements étaient réversibles au plus tard à la fin de la période de rétablissement de 8 semaines.</p> <p>Nécropsie : décoloration de tissus riches en fibres élastiques et de collagène chez 3 chiens qui ont reçu une faible dose sur 6 et chez tous les chiens qui ont reçu une dose moyenne et élevée, réversible au plus tard à la fin de la période de rétablissement de 8 semaines. Le poids du foie, de la rate et des reins a augmenté dans tous les groupes à la fin de la période de traitement. Les changements du poids des reins et de la rate étaient comparables à ceux du groupe témoin au plus tard à la fin de la période de rétablissement, mais le poids du foie est demeuré élevé chez les femelles qui ont reçu une dose élevée.</p> <p>Histopathologie : dépôt d'éosinophiles dans les cellules de Kupffer sinusoidales et dans les hépatocytes de tous les groupes posologiques accompagné d'infiltration cellulaire inflammatoire périvasculaire focale. Dégénérescence légère à modérée d'hépatocytes, légère nécrose d'un type de cellules, prolifération de la voie biliaire et fibrose observées dans les groupes qui ont reçu la dose élevée. Après un rétablissement de 8 semaines, les changements au foie n'étaient pas entièrement résorbés, mais l'incidence et la gravité étaient plus faibles. Dans les reins, un dépôt intracytoplasmique d'éosinophiles a été observé dans les tubules proximaux de la plupart des chiens traités. Basophilie focale des tubules corticaux associée à une nécrose d'un type de cellule dans les groupes qui ont reçu une dose élevée. Les observations dans les reins étaient complètement résorbées à la fin de la période de</p>

Nbre de membres de chaque sexe par groupe selon l'espèce et la souche	Voie/Durée	Doses (mg/kg)	Principaux résultats
			rétablissement. Une nécrose dose-dépendante d'un type de cellule de la moelle osseuse a été observée dans tous les groupes posologiques à la fin de la période de traitement et à une incidence et une gravité plus faibles à la fin de la période de rétablissement de 8 semaines. Une activation des follicules lymphatiques a été observée dans la rate de certains chiens qui ont reçu une dose élevée, ainsi qu'un dépôt d'éosinophiles dans les macrophages sinusaux des ganglions lymphatiques. Cette observation était absente dans le groupe de rétablissement. On a observé des infiltrations de cellules mononucléaires focales chez 1 chien sur 6, 2 chiens sur 6 et 4 chiens sur 6 du groupe de la dose faible, moyenne et élevée, respectivement, et 2 chiens sur 4 dans le groupe de rétablissement. On n'a relevé aucune différence dans la gravité de l'altération. La signification toxicologique de cette observation est inconnue.
Toxicité reproductive et développementale			
Rat/Wistar 6 F	IP/12 jours (G6-G17)	75, 150, 300	DSENO maternelle < 75 mg/kg, DSEO développemental = 75 mg/kg. Toxicité minimale à légère dose-dépendante chez tous les rats traités. Mortalité chez certains animaux qui ont reçu une dose moyenne, mais tous les animaux qui ont reçu une dose élevée ont survécu. Urine rougeâtre chez tous les groupes et rougeur de la peau chez deux rats qui ont reçu une dose élevée. Enflure de la peau chez un rat qui a reçu une dose moyenne et cinq rats qui ont reçu une dose élevée. Diminution dose-dépendante du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture chez les rats qui ont reçu une dose moyenne et élevée. Aucun effet qui semble être lié au traitement sur le nombre de mères enceintes au jour 20 de la gestation. Le nombre moyen de corps jaunes et d'implantations dans tous les groupes était comparable aux témoins. Le nombre de fœtus de chaque sexe n'a pas été modifié. La taille de la portée vivante a été quelque peu réduite dans le groupe de la dose élevée. On a constaté une importante augmentation dans l'incidence de la perte post-implantation. On a observé une ossification squelettique fœtale légèrement retardée et un poids fœtal réduit dans le groupe de la dose élevée. Deux fœtus qui ont reçu une dose élevée et deux qui ont reçu une dose moyenne, qui avaient chacun une mère différente, présentaient des extrémités plus courtes en raison du traitement. Les deux fœtus exposés à la dose intermédiaire présentaient une microcéphalie et l'un d'eux présentait aussi une microphthalmie et une micrognathie.
Lapin/Lapin blanc de Nouvelle-Zélande 20 F	i.v./14 jours (G6-G19)	75, 150, 300	DSENO maternelle < 75 mg/kg, DSEO développemental = 75 mg/kg. Une décoloration rouge/mauve de l'urine, des membranes périorbitales et/ou du site de l'injection et des réductions de la consommation de nourriture pendant la période post-dose ont été observées chez tous les groupes posologiques. Les gains de poids corporel ont été réduits pendant la période post-dose, à 150 et 300 mg/kg. On n'a constaté aucune différence liée au traitement dans le nombre moyen d'implantations et la taille de petits vivants, ni dans la perte pré ou post-implantation ou le rapport des sexes des fœtus. Deux fœtus sont décédés dans le groupe de 300 mg/kg. On a observé une augmentation de malformations et de variations macrométriques des tissus externes, viscéraux et mous chez les fœtus du groupe de 150 et 300 mg/kg. De multiples altérations squelettiques se sont produites chez un nombre accru de fœtus du groupe de 150 et de 300 mg/kg.
Abréviations : M = mâle, F = femelle, IP = intrapéritonéal, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, i.v. = intraveineux, RBC = Globules rouges, ALP = phosphatase alcaline, DSENO = dose sans effet nocif observé et DSEO = dose sans effet observé			

Carcinogénèse

Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

Mutagenèse

L'hydroxocobalamine a obtenu un résultat négatif dans les essais de mutagenèse suivants : bioessai de mutation bactérienne inverse in vitro au moyen de souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, un bioessai in vitro du site tk dans les cellules de lymphome de souris et un bioessai du micronoyau in vivo chez le rat.

Phototoxicité

Une unique administration intrapéritonéale de 75, 150 ou 300 mg/kg d'hydroxocobalamine à des rats Long-Evans pigmentés suivie une heure plus tard par une unique exposition à des rayons ultraviolets qui simulent les rayons solaires n'a pas provoqué de réaction cutanée ou de réponse oculaire qui témoigne d'une phototoxicité cutanée ou oculaire.

RÉFÉRENCES

[liste numérotée]

1. Baud FJ, Barriot P, Toffis V et coll. Elevated Blood Cyanide Concentrations in Victims of Smoke Inhalation, *N Engl J Med* 1991;325(25):1761-6.
2. Forsyth JC, Mueller PD, Becker CE, et coll. Hydroxocobalamin as a Cyanide Antidote: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Heavily Smoking Normal Volunteers. *Clin Toxicol* 1993;31(2):277-94.
3. Houeto P, Hoffman JR, Imbert M, et coll. Relation of Blood Cyanide to Plasma Cyanocobalamin Concentration After a Fixed Dose of Hydroxocobalamin in Cyanide Poisoning. *The Lancet* 1995;346:605-8.
4. Jouglard J, Fagot G, Deguigne B, et coll. Acute Cyanide Poisoning and its Emergency Treatment. *Marseille Med* 1971; (9):827-31.
5. Sauer SW, Keim ME. Hydroxocobalamin: Improved Public Health Readiness for Cyanide Disasters. *Ann Emerg Med* 2001;37(6):635-41.
6. Vest P, Renaudeau C, Tellal S, et coll. Interference of Hydroxocobalamine with the Results of Common Biochemical Determinations. *Ann Biol Clin* 2002;60(1):57-64.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Cyanokit**^{MD}

Hydroxocobalamine

2,5 g de poudre pour solution injectable

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'autorisation de mise sur le marché de Cyanokit au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Cyanokit. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Cyanokit est un traitement d'urgence (antidote) utilisé chez des patients qui présentent un empoisonnement confirmé ou soupçonné au cyanure. Le cyanure est un produit chimique hautement toxique. Un empoisonnement au cyanure peut survenir après avoir :

- respiré de la fumée durant un incendie résidentiel ou industriel;
- respiré ou avalé du cyanure;
- exposé la peau au cyanure.

Sa fonction :

L'ingrédient actif de Cyanokit, l'hydroxocobalamine, se lie au cyanure dans le sang et le rend moins toxique. Le nouveau complexe de cyanure est ensuite excrété par les reins.

L'ingrédient médicamenteux est :

l'hydroxocobalamine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Cyanokit contient de l'acide chlorhydrique, qui aide à maintenir le bon pH de la solution reconstituée.

Formes posologiques sous lesquelles il est offert :

Cyanokit (2,5 g) consiste en deux fioles qui contiennent chacune 2,5 g de poudre d'hydroxocobalamine qui est ensuite reconstituée dans 100 ml de liquide injectable en intraveineuse.

Cyanokit (5,0 g) consiste en une fiole qui contiennent chacune 5,0 g de poudre d'hydroxocobalamine qui est ensuite reconstituée dans 200 ml de liquide injectable en intraveineuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Au nombre des graves effets secondaires, on trouve :

- les réactions allergiques. Les signes d'une grave réaction

allergique comprennent un serrement à la poitrine, une difficulté à respirer, une enflure, de l'urticaire, des démangeaisons et des éruptions cutanées.

- l'augmentation de la tension artérielle.

AVANT de recevoir Cyanokit, indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Si vous êtes allergique à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B₁₂. Il devra en tenir compte avant de vous traiter au moyen de Cyanokit.
- Si vous êtes enceinte. Cyanokit peut être administré pendant la grossesse. Dites à votre médecin le plus tôt possible que vous êtes enceinte ou pensez avoir pu être enceinte pendant le traitement par Cyanokit.
- Si vous allaitez. Cyanokit peut toutefois être administré pendant l'allaitement. On recommandera que vous cessiez d'allaiter après le traitement par Cyanokit.

APRÈS que vous aurez reçu Cyanokit, mentionnez ce qui suit à votre médecin ou pharmacien :

- Vous avez été traité au moyen de Cyanokit si vous devez faire une analyse de sang ou d'urine. Cyanokit peut modifier les résultats de ces analyses.
- Vous êtes enceinte ou devenez enceinte après le traitement par Cyanokit, étant donné que le produit demeure dans l'organisme pendant un certain temps et pourrait nuire au fœtus.
- Femmes aptes à concevoir : votre médecin recommandera que vous utilisiez des méthodes adéquates de contraception à la suite du traitement par Cyanokit.
- Si, plus tard, vous souffrez d'une brûlure dans les 2 semaines qui suivent l'administration de Cyanokit et êtes évalué par un professionnel de la santé (PS), dites au PS que vous avez pris du Cyanokit, un produit qui peut faire rougir la peau et interférer avec l'évaluation de la brûlure.

Il faut administrer le Cyanokit et d'autres antidotes du cyanure avec prudence, puisque l'innocuité d'une telle combinaison est inconnue. Si l'on décide d'administrer un autre antidote du cyanure avec le Cyanokit, ces produits médicaux ne doivent pas être administrés simultanément dans la même perfusion intraveineuse.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée pour Cyanokit. Toutefois, le traitement par Cyanokit peut interférer avec certaines analyses de laboratoire jusqu'à 48 heures après le traitement.

Le traitement par Cyanokit peut mener à un arrêt accidentel d'appareils d'hémodialyse attribuable à la couleur rouge foncé que le produit donne au plasma sanguin. Un mécanisme de sécurité de l'appareil pourrait interpréter le rouge foncé comme

une défaillance du système et arrêter le système.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour l'adulte :

Le Cyanokit (dose de 5 g) reconstitué est administré dans une veine (voie intraveineuse, ou i.v.) sur une période de 15 minutes par un prestataire de soins ou un médecin urgentiste. Une deuxième dose de 5 g peut vous être administrée au besoin.

Surdose :

La dose totale maximale recommandée est de 10 g. Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans que des réactions indésirables dose-dépendantes aient été signalées. Si vous estimez qu'on vous a administré une quantité excessive (trop de doses) de Cyanokit, parlez-en à votre prestataire de soins, ou à un autre médecin, même si vous n'avez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT AGIR EN CONSÉQUENCE

Voici les effets secondaires possibles de Cyanokit :

- urine rouge
- peau et muqueuses rouges, éruptions cutanées qui s'apparentent à l'acné
- nausées, vomissements, diarrhée, selles sanglantes, difficulté à avaler, douleur à l'estomac
- serrement ou sécheresse de la gorge
- mal de tête, étourdissement, troubles de mémoire, agitation
- réaction au site de perfusion
- enflure, irritation ou rougeurs aux yeux
- enflure des pieds et des chevilles
- rythme cardiaque irrégulier, hausse du rythme cardiaque
- liquide dans les poumons
- problèmes rénaux

Après le traitement par Cyanokit :

- Les rougeurs sur la peau peuvent durer jusqu'à 2 semaines. Évitez de vous exposer au soleil pendant que votre peau est rouge. La coloration rouge de l'urine peut durer jusqu'à 5 semaines.
- Des éruptions cutanées s'apparentant à l'acné peuvent se présenter de 7 à 28 jours après le traitement par Cyanokit. Ces éruptions disparaissent habituellement d'elles-mêmes sans traitement.
- Si vous allaitez, dites-le à votre médecin. Cyanokit peut être transféré dans le lait maternel, et votre médecin pourrait recommander que vous cessiez d'allaiter.
- Mentionnez à votre médecin tout effet secondaire qui vous gêne ou qui persiste.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET COMMENT AGIR EN CONSÉQUENCE

Symptôme/Effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Répandu	Augmentation de la tension artérielle		T	
Rare	Réaction allergique (les signes peuvent comprendre une enflure, des difficultés à respirer, une rougeur cutanée, de l'urticaire ou des démangeaisons)		T	

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant que vous prenez Cyanokit.

MODE DE CONSERVATION

Conserver Cyanokit à une température de 25 °C; écarts permis entre 15 et 30 °C.

Une fois reconstituée, la solution peut être conservée pendant une période maximale de 6 heures à une température de 2 à 40 °C. Jeter toute partie inutilisée après 6 heures.

À conserver hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - Par la poste à : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : *Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de santé peuvent être consultés à l'adresse :
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

Ce dépliant a été conçu par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada

Dernière révision : 14 mars 2014