

**INFORMATION
POSOLOGIQUE**

[®]SeacalphyxMD

**(Injection BP de pentahydrate de thiosulfate de
sodium)**

Solution pour injection : 250 mg/ml
antidote contre l'empoisonnement aigu au cyanure

Seaford Pharmaceuticals inc.
1530, chemin Drew, bureau 28
Mississauga (Ontario) Canada L5S 1W8
Tél. : 905-673-5893

Date de révision : 9 juillet 2014

N° de contrôle : 173993

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme pharmaceutique/dosage	Ingrédients non médicamenteux cliniquement pertinents
Intraveineuse	Solution / 25 %	Métabisulfite de sodium <i>La liste complète se trouve dans la section</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Seacalphyx (injection BP de pentahydrate de thiosulfate de sodium) est indiquée pour une utilisation séquentielle avec le nitrite de sodium pour le traitement d'un empoisonnement aigu au cyanure qui est considéré comme constituant un danger pour la vie. Lorsque le diagnostic de l'empoisonnement au cyanure est incertain, les risques potentiels associés à l'injection de Seacalphyx doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie par rapport aux avantages éventuels, surtout si la vie du patient n'est pas en danger immédiat.

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, l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium et celle de nitrite de sodium doit être administrée 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 (par 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.

Il serait bon d'obtenir les conseils éclairés d'un centre antipoison provincial. Des renseignements sont disponibles à l'adresse suivante :

<http://www.safetyxchange.org/health-safety/canadian-poison-control-centres-contact-information> 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 l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium, il faut évaluer les victimes d'inhalation de fumée pour déterminer si celles-ci :

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

Même si l'hypotension est fortement indicatrice d'empoisonnement au cyanure, elle n'est présente que dans un petit pourcentage de victimes d'empoisonnement au cyanure causé par l'inhalation de fumée. Une concentration de lactate plasmatique ≥ 10 mmol/l (valeur supérieure à la valeur mentionnée dans le tableau des signes et symptômes, parce que le monoxyde de carbone contribue à l'acidémie lactique) suggère également un empoisonnement au cyanure. Si l'on soupçonne un empoisonnement au cyanure, il faut administrer immédiatement le traitement pour rétablir la concentration de lactate plasmatique.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou élément du contenant. La liste complète se trouve dans la section Formes pharmaceutiques, composition-et-emballage de l'information posologique.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'antidotes du cyanure autres que le nitrite de sodium en même temps qu'une injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium, car l'innocuité de la coadministration n'a pas été établie. Si l'on décide d'administrer un autre antidote du cyanure qui n'est pas le nitrite de sodium en même temps qu'une injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium, il ne faut pas le faire à l'aide de la même perfusion i.v.

Sulfites

Le thiosulfate de sodium en qualité de produit médicamenteux peut contenir du sulfite de sodium sous forme d'impuretés à l'état de traces. La présence d'une certaine quantité de sulfites à l'état de traces dans ce produit ne doit pas empêcher l'administration du médicament dans le traitement des cas urgents, même si le patient est sensible aux sulfites.

**Femmes
enceintes :** **Groupes particuliers**

Effets tératogènes. Grossesse, catégorie C.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. L'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bienfait potentiel l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus.

Il n'existe aucune étude épidémiologique ayant fait l'objet d'un compte rendu qui ait signalé la présence d'anomalies congénitales chez des bébés nés de femmes ayant été traitées au thiosulfate de sodium pendant la grossesse. Des études chez l'animal n'ont décelé aucun effet tératogène chez les petits de hamsters gravides ayant reçu des doses de thiosulfate de sodium similaires à celles administrées par intraveineuse à des humains pour traiter l'empoisonnement au cyanure. D'autres études suggèrent que le traitement au thiosulfate de sodium renforce les effets tératogènes de l'empoisonnement maternel au cyanure chez les hamsters. Dans d'autres études, le thiosulfate sodium n'était pas embryotoxique ou tératogène chez les souris, les rats, les hamsters ou les lapins à des doses maternelles respectives pouvant atteindre 550, 400, 400 et 580 mg/kg par jour.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le thiosulfate de sodium est excrété dans le lait maternel. Étant donné que l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium peut être administrée à des personnes dont la vie est en danger, l'allaitement maternel ne constitue pas une contre-indication. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence après l'administration de l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium à une femme qui allaite. Il n'existe pas de données permettant d'établir à quel moment on peut reprendre l'allaitement maternel en toute sécurité après l'administration de thiosulfate de sodium.

Pédiatrie (< 18 ans) :

On trouve dans la littérature médicale des comptes rendus de cas où le nitrite de sodium a été administré conjointement à du thiosulfate de sodium à des patients pédiatriques atteints d'empoisonnement au cyanure, mais aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité du thiosulfate de sodium dans la population pédiatrique. Tout comme pour les patients adultes, les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques sont fondées sur des calculs théoriques du potentiel détoxifiant de l'antidote, l'extrapolation d'expérimentations animales et un petit nombre de rapports sur des cas humains.

Gériatrie (> 65 ans) :

On sait que le thiosulfate de sodium est substantiellement excrété par le rein, et que le risque de réactions indésirables à ce médicament est plus important chez les patients souffrant d'atteintes rénales. Étant donné que les patients âgés ont plus tendance à présenter des atteintes rénales, il faut faire preuve de prudence dans la sélection de la dose, et il pourrait être bon de surveiller le fonctionnement rénal.

Atteinte rénale :

On sait que le thiosulfate de sodium est substantiellement excrété par le rein, et que le risque de réactions toxiques à ce médicament est plus important chez les patients souffrant d'atteintes rénales.

Surveillance et analyses de laboratoire

Les patients doivent être surveillés pendant au moins 24 à 48 heures après l'administration de l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium afin de déterminer la suffisance de l'oxygénation et de la perfusion, et pour détecter les signes et symptômes récurrents de toxicité du cyanure. Si possible, il faut effectuer des

analyses d'hémoglobine et d'hématocrite au début du traitement. Les mesures de la saturation d'oxygène au moyen des valeurs standards d'oxymétrie du pouls et de saturation calculée d'oxygène fondées sur la PO₂ mesurée ne sont pas viables en présence de méthémoglobinémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Aucune étude clinique contrôlée n'a été menée visant à évaluer systématiquement les effets indésirables du thiosulfate de sodium. La littérature médicale a rapporté les effets indésirables suivants liés à l'administration du thiosulfate de sodium. Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans le cadre d'essais comparatifs seuls ou accompagnés de méthodes cohérentes de surveillance et de signalement des effets indésirables. Par conséquent, la fréquence à laquelle ces effets indésirables se produisent ne peut être déterminée.

Système cardio-vasculaire : hypotension

Système nerveux central : maux de tête, désorientation

Appareil digestif : nausées, vomissements

Hématologie : temps de saignement prolongé

Corps dans son ensemble : goût salé dans la bouche, sensation de chaleur dans tout l'organisme

Chez les humains, l'administration rapide de solutions concentrées ou de solutions qui ne venaient pas d'être préparées, et l'administration de doses importantes de thiosulfate de sodium ont été associées à une incidence accrue de nausées et de vomissements. Toutefois, l'administration de 0,1 g de thiosulfate de sodium par livre jusqu'à un maximum de 15 g dans une solution de 10 à 15 % sur 10 à 15 minutes a été associée à des nausées et à des vomissements chez sept sur 26 patients sans intoxication concomitante au cyanure.

Dans une série de 11 sujets humains, une perfusion intraveineuse unique de 50 ml de thiosulfate de sodium à 50 % a été associée à des augmentations de la durée de la coagulation, un à trois jours après l'administration. Toutefois, aucun changement significatif n'a été observé dans les autres paramètres hématologiques.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'emploi de Seacalphyx au Programme Canada Vigilance de l'une des trois manières suivantes :

- En ligne à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone au numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant
 - par télécopieur au numéro sans frais 1 866 678-6789
 - par courrier à l'adresse
Programme Canada Vigilance de Santé Canada
Localisateur postal 0701E, Ottawa,
(Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes port payé, le formulaire de déclaration du Programme Canada Vigilance et les lignes directrices pour le signalement sont disponibles sur le site MedEffetMC canadien à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : si vous désirez obtenir des renseignements au sujet de la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée pour l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un traitement exhaustif d'une intoxication aiguë au cyanure doit comprendre le soutien des fonctions vitales. L'administration de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium doit être considérée comme s'ajoutant à la prise en charge appropriée. Il ne faut pas retarder le soutien des voies respiratoires et du système ventilatoire et circulatoire en vue d'administrer le nitrite de sodium et le thiosulfate de sodium.

Dose recommandée et réglage posologique

Population	Dose intraveineuse de thiosulfate de sodium et de nitrite de
Adultes (>18 ans)	1.) Nitrite de sodium – 10 ml de nitrite de sodium à raison de 2,5 à 5 ml/minute. 2.) Thiosulfate de sodium – 50 ml de thiosulfate de sodium immédiatement après l'administration du nitrite de sodium.
Enfants (< 18 ans)	1. Nitrite de sodium – 0,2 ml/kg (6 mg/kg ou 6 à 8 m/m ² de surface corporelle) de nitrite de sodium à raison de 2,5 à 5 ml/minute, sans dépasser 10 ml. 2. Thiosulfate de sodium – 1 ml/kg de poids corporel (250 mg/kg ou approximativement de 30 à 40 ml/m ² de surface corporelle) avec

REMARQUE : si des signes d'empoisonnement réapparaissent, répéter le traitement en utilisant la moitié de la dose initiale de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium.

Chez les patients adultes et psychiatriques atteints d'anémie, on recommande de réduire la dose de nitrite de sodium proportionnellement à la concentration d'hémoglobine.

Administration

L'injection de nitrite de sodium et l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium se font par perfusion intraveineuse lente. Ces produits devraient être administrés dès qu'un diagnostic d'empoisonnement aigu au cyanure pouvant être mortel est établi. Le nitrite de sodium doit être administré en premier, suivi immédiatement du thiosulfate de sodium. La pression sanguine doit être contrôlée pendant la perfusion chez les enfants aussi bien que les adultes. Il faut ralentir le débit de la perfusion en présence d'une hypotension significative.

Tous les produits médicamenteux pour administration parentérale doivent être visuellement inspectés afin de déceler la présence de particules ou de décoloration avant l'administration, si du moins la solution et le contenant rendent cette inspection possible.

Information sur l'incompatibilité

Une incompatibilité chimique a été signalée entre l'injection de pentahydrate de thiosulfate de sodium et l'hydroxocobalamine, et ces médicaments ne doivent pas être administrés en même temps dans la même perfusion i.v. Aucune incompatibilité chimique n'a été signalée entre le thiosulfate de sodium et le nitrite de sodium lorsqu'ils sont administrés de manière séquentielle par la même perfusion i.v. de la façon décrite dans la section Dosage et administration.

SURDOSAGE

Il existe peu de données sur les effets de doses importantes de thiosulfate de sodium chez les humains. L'administration orale de 3 g de thiosulfate de sodium par jour pendant une ou deux semaines chez des humains a entraîné la réduction de la saturation d'oxygène artériel de l'air de la pièce à un niveau minimum de 75 % en raison d'une déviation vers la droite de la courbe de dissociation entre l'hémoglobine et l'oxygène. Les sujets sont retournés à des saturations d'oxygène conformes aux valeurs de référence une semaine après la fin de l'administration de thiosulfate de sodium. Une administration intraveineuse unique de 20 ml de thiosulfate de sodium à 10 % n'a eu aucun effet sur les saturations d'oxygène.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

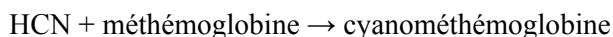
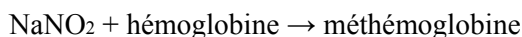
Mode d'action

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.

La synergie produite par le traitement de l'empoisonnement au cyanure par une combinaison de nitrite de sodium et de thiosulfate de sodium est le résultat des différences dans leurs mécanismes d'action primaires en tant qu'antidotes pour l'empoisonnement au cyanure.

Nitrite de sodium

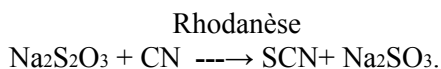
On pense que le nitrite de sodium exerce son effet thérapeutique par une réaction avec l'hémoglobine pour former la méthémoglobine, une forme oxydée de l'hémoglobine incapable de transporter l'oxygène mais ayant une affinité élevée avec le cyanure. Le cyanure se lie de manière préférentielle à la méthémoglobine sur le cytochrome a3, formant la cyanométhémoglobine non toxique. La méthémoglobine supprime le cyanure de l'oxydase cytochrome, permettant la reprise du métabolisme aérobique. La réaction chimique est la suivante :



La vasodilatation pourrait également expliquer au moins une partie de l'effet thérapeutique du nitrite de sodium. Il a été suggéré que la méthémoglobinémie produite par le nitrite de sodium pouvait être plus efficace contre l'empoisonnement au cyanure que des niveaux comparables de méthémoglobinémie produite par d'autres oxydants. En outre, le nitrite de sodium semble conserver une partie de son efficacité, même lorsque la formation de méthémoglobine est inhibée par le bleu de méthylène.

Thiosulfate de sodium

La route principale de la détoxification du cyanure endogène se fait par transsulfuration enzymatique au thiocyanate (SCN⁻), lequel est relativement non toxique et facilement excrété par l'urine. On pense que le thiosulfate de sodium sert de donneur de soufre dans la réaction catalysée par la rhodanèse d'enzyme, ce qui renforce la détoxification endogène du cyanure dans la réaction chimique suivante :



Pharmacodynamique

Chez des chiens, le prétraitement au thiosulfate de sodium pour atteindre un état stable de 2 µmol/ml a augmenté le taux de conversion du cyanure en thiocyanate de plus de 30 fois.

Pharmacocinétique

Thiosulfate de sodium

Le thiosulfate en prise orale n'est pas absorbé systémiquement. La plus grande partie du thiosulfate est oxydée en sulfate ou est incorporée en composés de soufre-endogènes; une petite partie est excrétée par les reins. Quelque 20 à 50 % du thiosulfate administré de façon exogène est éliminé sans changement par les reins. Après une injection intraveineuse de 1 g de thiosulfate de sodium chez les patients, la demi-vie signalée du thiosulfate sérique était d'environ 20 minutes. Toutefois, après une injection intraveineuse d'une dose beaucoup plus élevée de thiosulfate de sodium (150 mg/kg, à savoir 9 g pour un poids corporel de 60 kg) chez des hommes normaux en bonne santé, la demi-vie signalée de l'élimination était de 182 minutes.

Cyanure

La demi-vie d'élimination terminale apparente et le volume de distribution du cyanure chez un patient traité pour un empoisonnement sévère au cyanure avec une administration de nitrite de sodium et de

thiosulfate de sodium étaient respectivement de 19 heures et de 0,41 l/kg. En outre, une demi-vie d'élimination initiale du cyanure a été signalée comme étant d'environ une à trois heures.

Thiocyanate

Après détoxification chez des sujets en bonne santé, l'excrétion du thiocyanate se fait surtout par l'urine à un taux inversement proportionnel à la clairance de la créatinine. Chez les sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination et le volume de distribution du thiocyanate étaient respectivement de 2,7 jours et de 0,25 l/kg. Toutefois, chez les sujets présentant une atteinte rénale, la demi-vie d'élimination signalée est d'environ neuf jours.

STOCKAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température de la pièce (de 15° C à 30 °C). Garder à l'abri de l'ensoleillement direct. Ne pas congeler.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Seacalphyx (injection BP de pentahydrate de thiosulfate de sodium) 25 % est une solution stérile sans agent de conservation fournie dans des flacons de 100 ml.

Chaque fiole d'injection de Seacalphyx contient 25 grammes de pentahydrate de thiosulfate de sodium, de phosphate-dodécahydrate de monohydrogène de sodium, de glycine, d'hydroxyde de sodium, de chlorure de sodium, de métabisulfite de sodium, d'édétate disodique et d'eau pour l'injection.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

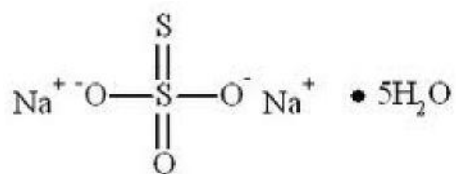
Substance médicamenteuse

Nom propre : pentahydrate de thiosulfate de sodium

Nom chimique : sel disodique d'acide thiosulfurique, pentahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 248,17 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le pentahydrate de thiosulfate de sodium est inodore et soluble dans l'eau. Insoluble dans l'alcool.