

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PrMYOCHRYSSINE®

Aurothiomalate de sodium, Solution injectable, Norme du fabricant

10 mg/mL, 25 mg/mL et 50 mg/mL

Code ATC : M01CB01

Traitement de fond antiarthritique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
10 mai 2019

N° de contrôle de la présentation : 226193

Version s-a 3.0 datée du 10 mai 2019

NOM DU PRODUIT

PrMYOCHRYSINE®

Aurothiomalate de sodium, Solution injectable, Norme du fabricant
10 mg/mL, 25 mg/mL et 50 mg/mL

Traitement de fond antiarthritique

INDICATIONS

La MYOCHRYSINE (aurothiomalate de sodium) est indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte et chez le jeune.

La MYOCHRYSINE peut également être efficace dans le traitement du rhumatisme psoriasique et du syndrome de Felty.

Elle est généralement utilisée pour traiter les patients dont la maladie présente une persistance ou une aggravation notable en dépit d'un traitement médicamenteux conservateur, par exemple un salicylate ou autre anti-inflammatoire. La MYOCHRYSINE peut entraîner une rémission partielle ou même complète de la polyarthrite rhumatoïde. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde chronique avancée, elle peut même s'opposer à la progression des arthropathies; mais les lésions existantes demeurent irréversibles.

La MYOCHRYSINE (aurothiomalate de sodium) ne doit être administrée qu'à des patients choisis spécialement, et sous la surveillance d'un médecin ayant une expérience approfondie de la chrysothérapie, et qui soit parfaitement familiarisé avec la toxicité et les avantages du produit.

CONTRE-INDICATIONS

La MYOCHRYSINE (aurothiomalate de sodium) est contre-indiquée chez les patients présentant une :

- hypersensibilité à l'or, ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non-médicinaux. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- dyscrasie sanguine ou antécédents d'agranulocytose, prédisposition aux hémorragies, ou granulocytopénie et anémie d'origine médicamenteuse;

- affection rénale;
- dysfonctionnement hépatique;
- lupus érythémateux disséminé;
- dermatite importante comportant urticaire ou eczéma;
- antécédents personnels d'effets indésirables graves avec une thérapie à base d'or, y compris : aplasie médullaire ou autres troubles hématologiques, dermatite exfoliative, entérocolite nécrosante ou fibrose pulmonaire;
- grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières);
- allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les effets cliniques du produit se manifestent lentement. Il peut s'écouler au moins 8 semaines avant qu'ils ne deviennent significatifs, et ce n'est qu'après 6 mois au moins qu'on atteint le niveau d'efficacité maximale.

Note : Lorsqu'il s'agit de rétablir un traitement après des réactions indésirables légères, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire.

Posologie adulte recommandée et modification posologique

Posologie initiale : 10 mg en I.M. la première semaine, 25 mg la deuxième semaine, puis 25 à 50 mg/semaine pendant les 20 semaines suivantes ou jusqu'à apparition d'un signe de toxicité.

A ce stade, c'est la réponse au traitement qui doit dicter la posologie à suivre. Les patients qui ont une bonne ou excellente réponse peuvent passer au traitement d'entretien. Chez ceux qui manifestent une amélioration modeste, on peut poursuivre les injections hebdomadaires sur une période prolongée.

Posologie d'entretien : 50 mg en I.M. à intervalles que l'on passe progressivement à 2, 3 ou 4 semaines, selon la réponse clinique et la tolérance du patient, et que l'on maintient indéfiniment.

Traitement initial	Posologie
Semaine 1	10 mg I.M.
Semaine 2	25 mg I.M.
Semaine 3 à 22, ou jusqu'à ce que la toxicité se produise	25 à 50 mg I.M.
Traitement d'entretien	Posologie
Chaque 2-4 semaines	50 mg I.M.

Posologie pédiatrique recommandée et modification posologique

Une dose de 10 mg en I.M. la première semaine, suivie de 1 mg/kg de poids corporel par semaine; sans excéder 50 mg par dose. Pour l'intervalle entre injections, voir la posologie adulte.

Administration

La MYOCHRYSINE (aurothiomalate de sodium) doit être administrée par voie intramusculaire seulement, de préférence dans le muscle fessier.

Mise en garde : Il est recommandé d'injecter MYOCHRYSINE immédiatement après le transfert dans la seringue parce que l'exposition à la lumière du jour entraîne un changement rapide de la coloration de la solution.

NE PAS ADMINISTRER une solution plus foncée que jaune pâle.

En raison du risque de réaction anaphylactique, il est recommandé que les patients soient gardés sous surveillance médicale durant une période de 30 minutes après l'administration du médicament.

SURDOSAGE

Symptômes : Les symptômes observés sont ceux de l'intoxication par les métaux lourds : prurit, dermatite, stomatite, malaises gastro-intestinaux, albuminurie avec ou sans syndrome néphrotique, hématurie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie aplasique.

Traitement : La chrysothérapie doit être interrompue sans retard et être remplacée par des traitements de soutien appropriés aux complications notées. Un traitement par un antidote permettant la chélation de l'or peut être administré.

Les dermatites graves peuvent être soulagées au moyen d'antihistaminiques oraux, de corticostéroïdes locaux ou de produits émoullissants. La présence de lésions cutanées importantes et de troubles sanguins graves commande l'hospitalisation.

Pour le traitement des réactions graves rénales, hématologiques, pulmonaires, entérocoliques ou pruritiqes généralisées, il est recommandé d'appliquer un traitement de corticostéroïde à dose modérée ou élevée (par exemple, prednisone 20 à 100 mg/jour à dose fractionnée).

Dans les cas où le traitement de corticostéroïde à forte dose est inefficace ou lorsqu'apparaissent des réactions indésirables aux stéroïdes, on peut employer un agent chélateur (par exemple, dimercaprol) ou un produit comme la N-acétylcystéine, dans le but d'accélérer l'élimination de l'or.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Chaque ampoule de 1 mL de MYOCHRYSINE pour injection I.M. contient 10, 25 ou 50 mg d'aurothiomalate de sodium.

Composition

La MYOCHRYSINE est une solution aqueuse stérile d'aurothiomalate de sodium, contenant du chlorocrésol comme agent de conservation.

Conditionnement

Les ampoules MYOCHRYSINE dosées à 10, 25 et 50 mg/mL sont offertes en boîte de 5 unités.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La MYOCHRYSINE doit être administrée avec une grande prudence :

- chez les patients qui ont des antécédents d'entérocolite ou de fibrose pulmonaire. Il est recommandé d'effectuer chaque année une radiographie et de surveiller l'apparition d'un essoufflement et d'une toux sèche inexplicables;
- chez les patients qui ont des antécédents d'urticaire;
- chez les patients qui ont des antécédents d'eczéma;
- chez les personnes âgées;
- si de la phénylbutazone ou de l'oxyphenbutazone sont administrées en concomitance.

Carcinogénèse et mutagenèse

Chez le rat, après administration prolongée de doses fréquentes et élevées de sels d'or par voie parentérale (2 mg/kg/semaine pendant 45 semaines, suivis de 6 mg/kg/jour pendant 47 semaines, dans une étude; 3 mg/kg/jour ou 6 mg/kg/jour pendant un maximum de 2 ans, dans une deuxième étude), on a noté l'apparition d'adénomes et d'adénocarcinomes rénaux. Ces adénomes étaient analogues à ceux que produit chez le rat l'administration à long terme d'autres métaux lourds, comme le plomb et le nickel. On ne sait pas si ces résultats peuvent être transposés chez l'homme. En médecine humaine, il n'a pas été rapporté de cas d'adénomes rénaux à la suite de l'administration de doses thérapeutiques d'aurothiomalate de sodium.

Appareil cardiovasculaire

Une réaction vasomotrice (nitritoïde) peut se produire dans les quelques minutes suivant une injection de MYOCHRYSINE. Une réaction nitritoïde se traduit par une bouffée congestive, de la

tachycardie et un évanouissement. Dans un tel cas, il faut être prudent avant de reprendre le traitement chez des patients dont l'état cardiovasculaire est compromis.

Sensibilité

Rarement, il peut se produire, dans les quelques minutes suivant une injection de MYOCHRYSSINE, un choc anaphylactique, une syncope, de la bradycardie, un épaissement de la langue, une difficulté à avaler et à respirer ou un oedème de Quincke. Le traitement doit être interrompu dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité de MYOCHRYSSINE chez la femme enceinte et le nouveau-né n'a pas été établie. Toutefois, les sels d'or traversent la barrière placentaire et peuvent atteindre des concentrations importantes dans le fœtus. En raison de son potentiel tératogène, MYOCHRYSSINE est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Femmes en âge de procréer

Les patientes en âge de procréer qui reçoivent MYOCHRYSSINE doivent être averties afin d'éviter une grossesse

Allaitement

Administrés par voie parentérale, les sels d'or passent dans le lait maternel et leur présence a été décelée dans le sang d'un nourrisson. Bien qu'on n'ait rapporté aucun incident chez l'homme, l'utilisation de la MYOCHRYSSINE chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée, en raison du risque d'effets secondaires sérieux pour le nourrisson.

Personnes âgées (≥65 ans)

Cette population est plus susceptible de présenter des réactions vasomotrices ou nitritoïdes associées à des composés de l'or, généralement transitoires, mais des cas isolés de complications associées ont été rapportés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les réactions toxiques à la MYOCHRYSSINE sont relativement fréquentes et, dans certains cas, elles peuvent être extrêmement graves. Il faut donc souligner l'importance d'une surveillance étroite au niveau clinique et au niveau du laboratoire dans le but de déceler sans retard les réactions indésirables.

Dans l'évaluation de départ, il est nécessaire de prévoir un profil biochimique, en vue de déceler les anomalies préexistantes. Avant d'administrer un traitement de sel d'or, il est nécessaire de pratiquer un examen de sang complet, avec numération et formule globulaire, numération des plaquettes et taux d'hémoglobine, ainsi qu'une analyse d'urine avec recherche des protéines, des globules blancs, des globules rouges et des cylindres; avant chaque injection, ces examens

doivent être pratiqués à nouveau et le patient doit subir un examen de la peau et de la muqueuse buccale à la recherche d'une éruption, d'ecchymoses ou d'ulcères de la bouche.

On doit dire au patient de signaler la présence ou l'apparition d'un prurit, d'une éruption, d'un mal de gorge ou d'une douleur à la langue, d'une stomatite, d'une ulcération buccale, d'une propension aux ecchymoses, d'un purpura, d'une épistaxis, d'un saignement gingival, d'une ménorragie, des saignements inexplicables, d'une diarrhée, d'une pyrexie, d'une indigestion, d'un goût métallique, ou d'un malaise inexplicable. En raison du risque de conséquences graves, des analyses de sang doivent être effectuées tout au long du traitement. Si la numération globulaire le justifie, les patients qui signalent un mal de gorge, une glossite, une ulcération buccale ou encore une propension aux ecchymoses ou aux saignements doivent recevoir un traitement contre l'agranulocytose, l'anémie aplasique ou la thrombocytopénie.

Les dermatites et les lésions muqueuses s'observent couramment, et peuvent présenter une certaine gravité; un prurit peut annoncer une réaction cutanée. La toxicité rénale peut aller d'une légère protéinurie jusqu'à un syndrome néphrotique; le pronostic est généralement bon. Des réactions hématologiques sont rarement observées, mais elles peuvent avoir une issue fatale. Les autres réactions toxiques graves qui ont été observées sont l'ictère cholostatique, l'entérocolite et la fibrose pulmonaire interstitielle.

La présence d'une albuminurie, d'un prurit, d'une éruption cutanée ou d'une éosinophilie est un signe de l'apparition d'une toxicité. En cas de manifestation toxique, le traitement par MYOCHRYSSINE doit être immédiatement abandonné pour faire place à un traitement symptomatique approprié.

Si la réaction au sel d'or n'appartient pas à une forme grave, on peut reprendre les injections avec prudence 2 à 3 semaines après disparition de cette réaction toxique. On commence par une dose comprise entre 5 et 10 mg d'or, et si cette dose d'essai est tolérée, on peut administrer la MYOCHRYSSINE à une dose plus élevée, et à une fréquence moindre, mais avec prudence.

Les réactions toxiques de forme grave sont une contre-indication de toute chrysothérapie ultérieure.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus fréquentes que l'on rencontre avec la MYOCHRYSSINE (aurothiomalate de sodium) se présentent au niveau de la peau (pouvant aller de la simple éruption à la dermatite exfoliative grave) et des muqueuses (ulcères) et peuvent toucher 30 % des patients. Au second rang, par ordre de fréquence, se retrouvent les manifestations rénales, avec la protéinurie que l'on observe chez 10 à 15 % des patients.

Les réactions indésirables graves sont celles qui se manifestent au niveau de la moelle osseuse (agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplasique), la dermatite exfoliative, l'entérocolite, l'insuffisance hépatique, les réactions anaphylactoïdes et les néphropathies; ces réactions sont rares, mais peuvent être fatales. Il a été suggéré que les réactions graves pouvaient résulter du fait que le traitement n'est pas interrompu plus tôt, dès qu'apparaissent les premiers symptômes sérieux. Une surveillance étroite des patients ne parviendra pas à éliminer totalement les effets indésirables, mais peut contribuer à réduire leur gravité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Voici les réactions indésirables qui ont été observées :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit et éruption (30 %) allant de l'érythème simple à la dermatite exfoliative, dermatite bulleuse, alopecie et lésions muqueuses (20 %), y compris stomatite. Une pigmentation irréversible (chrysopexie), affectant la peau et les muqueuses et touchant les régions exposées au soleil, a été observée après un traitement prolongé par MYOCHRYSINE.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Leucopénie (2 %), thrombocytopénie (1 à 3 %), pancytopénie, éosinophilie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), neutropénie, agranulocytose et anémie aplasique.

Affections du rein et des voies urinaires : Protéinurie (10 à 15 %), syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë. L'albuminurie peut être un signe de l'apparition d'une toxicité.

Sensibilité : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes; les symptômes peuvent inclure une faiblesse, des bouffées congestives, une hypotension, une tachycardie, une dyspnée, des palpitations, des douleurs abdominales, un état de choc et éventuellement un collapsus.

Affections gastro-intestinales : Goût métallique, diarrhée et entérocolite.

Affections hépatobiliaires : Une hépatotoxicité accompagnée d'un ictère cholestatique peuvent survenir tôt dans le traitement et s'estomper après l'arrêt de celui-ci.

Affections du système nerveux : Des cas d'encéphalite, d'encéphalopathie, de neuropathie périphérique avec ou sans fasciculation et de syndrome de Guillain-Barré ont été très rarement observés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Infiltrats pulmonaires, fibrose pulmonaire.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Réactions vasomotrices (nitritoïdes) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles du système visuel : Un dépôt de sels d'or dans la cornée a été observé chez certains patients.

On a également rapporté une poussée évolutive d'inflammation articulaire apparaissant dans les 24 heures suivant une injection et durant de 2 à 3 jours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Salicylates : L'administration concomitante d'or peut exacerber le dysfonctionnement hépatique provoqué par l'aspirine.

Phénylbutazone ou oxyphénbutazone : Il faut faire preuve d'une grande prudence si le phénylbutazone ou d'oxyphénbutazone sont administrés simultanément avec MYOCHRYSINE en raison d'un risque accru de réactions hématologiques.

Pénicillamine : L'administration simultanée de D-pénicillamine ou d'un autre produit pouvant présenter une toxicité médullaire augmente les risques de réactions hématologiques ou rénales graves. Les sels d'or ne doivent pas être utilisés en concomitance avec la pénicillamine.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par MYOCHRYSINE et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en raison du risque accru de réaction anaphylactoïde grave.

MODE D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

L'aurothiomalate de sodium est un antiarthritique anti-inflammatoire et immunomodulateur. L'action clinique prédominante de la MYOCHRYSINE (aurothiomalate de sodium) semble être l'inhibition de la synovite au stade actif de la polyarthrite rhumatoïde. Le mécanisme exact de son action est inconnu, mais on suppose que le produit agit par inhibition des mécanismes immunitaires humoraux et à médiation cellulaire. Comme autre mécanisme d'action, on a envisagé l'altération ou l'inhibition de divers systèmes enzymatiques, l'inhibition de l'activité phagocytaire des macrophages et des leucocytes polynucléaires, ainsi qu'une action sur la biosynthèse du collagène.

On ignore encore le sort subi par l'aurothiomalate de sodium dans son métabolisme chez l'homme, mais l'on suppose que le produit n'est pas décomposé en or à l'état élémentaire. Le produit est extrêmement lié aux protéines du plasma. Une proportion de 60 à 90 % est excrétée très lentement

par voie rénale, tandis que 10 à 40 % sont éliminés par voie fécale, après passage, de façon générale, par les voies biliaires. D'après les observations recueillies, après administration parentérale d'une dose unique de 50 mg, le produit a une demi-vie biologique qui serait de 6 à 25 jours. Le niveau de cette demi-vie augmente avec l'administration successive de doses hebdomadaires.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

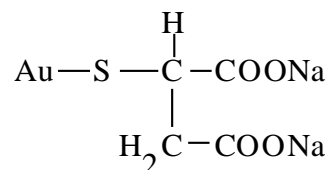
Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C. Tenir à l'abri de la lumière.

NE PAS UTILISER de solution foncée (plus foncée que jaune pâle).

DOCUMENTATION PHARMACEUTIQUE

Nom chimique : L'aurothiomalate de sodium (ou thiomalate d'or et de sodium) est un sel de mono-or(1+) et de sodium de l'acide mercaptosuccinique.

Formule développée : Un mélange de sels de monosodium et de disodium de l'acide (2RS)-2-(aurosulfanyl)butanedioïque



Formule brute : $\text{C}_4\text{H}_4\text{AuNaO}_4\text{S} + \text{C}_4\text{H}_3\text{AuNa}_2\text{O}_4\text{S}$

Masse moléculaire : 390,1 + 368,09

Teneur en or : Entre 44,5 et 46 % (substance sèche)

Description : Fine poudre hygroscopique jaune pâle à goût métallique. Très soluble dans l'eau; pratiquement insoluble dans l'alcool et l'éther. Le pH d'une solution aqueuse à 10 % est compris entre 6,0 et 7,0.

BIBLIOGRAPHIE

BLOCKA K. Auranofin versus injectable gold - Comparison of pharmacokinetic properties. *Am J Med* 75: 114-122; 1983.

BREWER EJ, GIANNINI EH, BARKLEY E. Gold therapy in the management of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 23: 404-411; 1980.

DAVIS P. Undesirable Effects of Gold Salts. *J Rheum* 5 (Suppl.): 18-24; 1979.

GERBER CR, PAULUS HE. Gold therapy. *Clin Rheum Dis* 1: 307-318; 1975.

GOTTLIEB NL. Comparative pharmacokinetics of parenteral and oral gold compounds. *J Rheumatol* (Suppl 8) 2: 99-109; 1982.

KEAN WF, BELLAMY N, BROOKS PM. Gold therapy in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 26: 705-711; 1983.

KVIEN TK, HOYERAAL HM, STANDSTAD B. Gold sodium thiomalate and D-penicillamine - A controlled comparative study in patients with pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 14: 336-354; 1985

MASSARELLA JW, WALLER ES, CROUT JE *et al.* The pharmacokinetics of intramuscular gold sodium thiomalate in normal volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 5: 101-107; 1984.

RICHTER MB, KINSELLA P, CORBETT M. Gold in psoriatic arthropathy. *Ann Rheum Dis* 39: 279-280; 1980.

SIGLER JW, BLUHM GB, DUNCAN H *et al.* Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis - A double blind study. *Ann Intern Med* 80: 21-26; 1974.

SIGLER JW. Parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 75: 59-62; 1983.

SKOSEY JL. Gold compounds. Chapter 29 in: *Arthritis and Allied Conditions. A textbook of rheumatology.* McCarthy DJ ed. Tenth edition; 1985.