

Piratox sheet #4: "Organophosphates: neurotoxic weapons and pesticides"

List of concerned agents:

Neurotoxic weapons (NOPs)		Examples of organophosphate pesticides (OPPs)
So-called G agents	So-called V agents	- Chlorpyrifos
- Cyclosarin	- VR (Russian VX)	- Dimethoate
- Sarin	- VX	- Fenthion
- Soman		- Malathion
- Tabun		- Oxydemeton-methyl
		- Parathion

Organophosphates do not constitute an homogeneous group, either in terms of their physicochemical properties or their toxic effects.

! Key points not to forget

- The 1st emergency measures are:
 - extraction of victims from the hazard area: mucocutaneous and respiratory protection of rescuers is essential;
 - emergency decontamination (first and foremost undressing) of victims, possibly completed by in-depth decontamination depending on the context¹.
- The organophosphate toxic compounds considered here cause risks of intoxication (vapours / liquid) and contamination (liquid).
- Vapour intoxications cause immediate symptoms, contrary to percutaneous intoxications.
- **Initially, emergency treatment is mainly symptomatic, faced with respiratory distress, coma or convulsions.**
- Antidote treatment efficacy increases when initiated early after the first signs of intoxication (particularly in the case of epileptic fits, becoming increasingly refractory to benzodiazepines).
- Due to the exceptional emergency situation, certain sections of the Summaries of Product Characteristics (SPCs) for the antidotes Atropine, Contrathion® and Ineupe® are relativized on the sheet (e.g.: pregnancy, breast feeding, adverse effects), or should be relativized in practice (contraindications, adverse effects). Continuation of antidote treatment requires reference to the complete SPCs for Atropine, Contrathion® and Ineupe®.
- For additional information concerning the risk, assistance with patient treatment and follow-up, we recommend contacting the military health service, poison control centres and referring healthcare establishments.

¹Decontamination procedures (cf french circular no. 700/SGDN/PSE/PPS of November 7th 2008 and introduction sheet).

1. Pharmaco-toxicological class of organophosphates

The organophosphates considered here are all lethal agents, though to varying degrees, with NOPs presenting a higher acute toxicity than OPPs.

These are all irreversible inhibitors of acetylcholinesterase (synaptic and globular), this being the basis of most of the compounds' toxic effects, inhibitors of other esterases (butyrylcholinesterase, etc.) and other enzymes whose roles are not well identified.

The induced central and peripheral nervous system accumulation of acetylcholine causes hyperstimulation of cholinergic receptors, leading to both muscarinic and nicotinic signs, causing acute respiratory distress, cardiovascular disturbances and neurological disorders. Moreover, NOPs appear able to induce epileptic fits, convulsive at least at onset and that can progress to forms without motor manifestations. In cases of deliberate intoxications by OPP ingestion, frequently of massive doses, convulsion frequency appears to be relatively low, though these clinical data cannot necessarily be extrapolated to all OPPs and all routes of exposure. Consequently, convulsive fits cannot be used to orient the diagnosis towards NOPs rather than OPPs. Their onset should dictate the administration of a benzodiazepine (BZD) compound.

Death most often occurs as a result of massive hypoxia of central and peripheral origin (airway obstruction and respirator muscle paralysis). **It is therefore essential to ensure that symptomatic and antidote treatment is implemented as rapidly as possible, along with victim undressing and thorough decontamination.**

2. Physicochemical properties of organophosphates

- **G agents (cyclosarin, sarin, soman and tabun)** are sufficiently volatile liquids to constitute a significant hazard in vapour form. These agents may cause severe intoxication by skin contact (deaths reported during the Tokyo attack). They are toxic by ingestion.

- **V or A agents (VX, Russian VX or VR)** are toxic compounds mainly hazardous by percutaneous penetration (and of course by ingestion).

- **Pesticide agents (chlorpyrifos, dimethoate, fenthion, malathion, oxydemeton-methyl and parathion)**, OPPs, display varied characteristics: these are most frequently compounds presented in the form of more or less complex formulations whose precise composition is not always given. The chemicals used in these formulations may be toxic in their own right, or may modify the OPPs toxicokinetics. As for NOPs, these agents are toxic by inhalation, ingestion and skin contact.

It should also be noted that other ChE inhibitors may be used, resulting in a very similar clinical presentation; these are carbamates, that are most frequently reversible enzyme inhibitors. In these cases, however, the reactivating oxime will have no therapeutic effect.

Cf. appendix 1: List of physicochemical properties used to assess exposure and to modulate the treatment of organophosphate intoxication.

3. Main intoxication characteristics

These are variable according to route (skin, respiratory, ocular), dose and exposure time. Antidote treatments are no different, but the toxicokinetic differences may require adaptations to conventional dosage regimens.

We shall not consider here the effects of intoxication by deliberate massive ingestion as this falls outside the scope of PIRATOX.

- **Exposure to vapours** is characterised by the immediate onset of clinical effects; these are caused mainly by direct contact of the toxic compound with its biological targets.

After low exposure:

The conventional triad is myosis, rhinorrhoea and bronchoconstriction, though only one of these signs may appear.

After high exposure:

- salivary, nasal and bronchial hypersecretions,
 - fasciculations, myoclonus, convulsions,
 - contracture of parasympathetic innervation
 smooth muscles: bronchospasm, colic, involuntary bowel movements and micturition,
 - respiratory centre paralysis,
 - non-specific and variable cardiovascular disorders,
 - epileptic seizures type *grand mal*, that may progress to status epilepticus, rapidly refractory to benzodiazepines and possibly causing irreversible central nervous system lesions.
Death may occur rapidly, within 5-10 min for high concentrations.

- **Percutaneous exposure** is characterised by latent onset of clinical signs of intoxication, that culminate abruptly. This latency is dose-dependent, but can be of up to several hours. After percutaneous intoxication, myosis may not be rapidly visible. Under these circumstances, **an asymptomatic victim is not necessarily contaminated / non-intoxicated.**

The fact that OPs do not systematically penetrate rapidly through clothing or shoes and that symptoms may be delayed, implies that all individuals coming from a potentially contaminated area should be considered contaminated, hence requiring at the least that they be undressed.

Of other victims display clear signs of OP intoxication, all asymptomatic victims must be kept in observation. Identification of the toxic compound in the hours following the event will allow the appropriate decisions to be made: maintenance in observation for 12h for toxic compounds whose main route of ingress is percutaneous; in other cases, asymptomatic individuals are asked, after undressing and possible thorough decontamination, to consult a physician in the event of onset of symptoms.

4. Laboratory support

There are various biological indicators of exposure and effect (biomarkers) that should be monitored. The toxic compounds considered here are irreversible acetylcholinesterase (AChE) inhibitors that act also on other esterases, including butyrylcholinesterase (BChE, plasma cholinesterase, also called pseudocholinesterase). BChE inhibition can be measured in laboratories notably in the context of monitoring occupational exposure to these toxic compounds. This is only an indicator of exposure to and blood remanence of the toxic compound. The determination of red blood cell AChE inhibition is much more interesting as a representation of what may happen at the synapse level. This assay, however, requiring more complex specimen processing, is more rarely accessible. As has recently been demonstrated, however, it is the enzymatic activity that should be monitored to correctly assess treatment by reactivating oxime, as inhibited BChE is more difficult to reactivate. The analysis of other, more specific biomarkers, is currently under development in a few French laboratories. Urine samples must be frozen and blood samples simply refrigerated.

5. Pre-treatment of intoxication

A carbamate, reversible cholinesterase inhibitor, is occasionally used as pre-treatment, before contact with toxic compounds. In the case of certain intoxications, it may increase the efficacy of aetiological treatments initiated. This compound is pyridostigmine bromide, 30 mg orally administered every 8 hours. Maximum protection is only achieved after repeat administration (3 administrations), thus excluding its use in emergency situations. It should not, under any circumstances, be considered as a treatment for the intoxication.

6. Symptomatic treatments

1) Respiratory distress and consciousness disorders

The immediate therapeutic priority is aimed at controlling respiratory failure, that may or may not be associated with impaired consciousness: oxygen therapy with a mask, or by controlled ventilation after intubation. For intubation, rapid sequence induction is necessary (etomidate 0.3 mg/kg or ketamine 3 mg/kg combined with a depolarising curare, suxamethonium iodide 1 mg/kg). In this intoxication context, it is important to review the possible pharmacological interactions, such as increased curarization duration through esterase inhibition. Thiopental 5 mg/kg may also be used.

2) Convulsive seizures

NOP intoxication leads to the rapid onset, if the dose is sufficient, of convulsive seizures. In the absence of clinical data demonstrating the need for a different posology, the treatment of initial epileptic seizures shall be based on molecules currently possessing this indication in France and shown in table I. Dose regimen adaptation shall be dictated by the patient's clinical condition and according to the medical team's experience and consensus of experts.

No pharmacodynamic difference has been demonstrated between benzodiazepines, which are distinguished mainly by their pharmacokinetic properties. Clonazepam, for example, possesses a duration of action prolonged by several hours.

Midazolam is used in certain countries, in particular when only the intramuscular route of administration is available. By this route, some recommend 10 mg (> 40 kg), 5 mg (20-39 kg) and 2.5 mg (< 20 kg).² In France, this molecule tends to be reserved for cases of status epilepticus (0.15 mg/kg).

Table I Treatment of epileptic seizures before establishment of status epilepticus

Populations	Treatment of epileptic seizures	
	Initial or loading doses	Maintenance doses
Adults	<i>Diazepam</i> 0.1 to 0.2 mg/kg or 10 to 20 mg initial slow IM/IV dose (2 mg/min). <i>Clonazepam</i> 1 mg slow IV over 3 min.	<i>Diazepam</i> 100 mg at a rate of 8 mg/h. <i>Clonazepam</i> 4-6 mg over 24 h slow IV or 0.1 to 0.25 mg/h perfusion.
Children (1-15 years)	<i>Diazepam</i> 0.2 to 0.3 mg/kg slow IV or 0.5 mg/kg intrarectal. <i>Clonazepam</i> 0.25 to 0.5 mg diluted in an ampoule of solvent, very slow IV.	<i>Diazepam</i> repeat of initial dose, 10 to 20 min later. <i>Clonazepam</i> repeat of initial dose within the hour following intravenous injection.

If the seizures are not rapidly controlled, they will progress to status epilepticus (SE) that becomes refractory to treatment. During intoxication, the SE may become non-convulsive, creating diagnostic problems if an electroencephalogram (EEG) is not available.

The data are insufficient to assert that SE induced by OPs will be more refractory to treatment than SE of a different aetiology. Consequently, if initial benzodiazepine treatment fails, acknowledged SE treatment protocols should be used, based on the latest french recommendations for adults and children, dating back to 2009².

The intoxication may, however, require a revision of these protocols. Thus, for example barbiturates, contraindicated in patients with severe respiratory failure, should be used with great care in intoxicated patients presenting with SE. Fosphenytoin is particularly contraindicated in case of bradycardia or 2nd and

²Outin H., Blanc T., Vinatier I., The expert group. [Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française]. *Réanimation* 2009; 18 4-12.

3rd degree atrioventricular block, that may occur during intoxication and, in the case of experimental intoxications, it failed to demonstrate any efficacy.

In the context of refractory SE experimentally induced with NOPs, ketamine, combined with atropine, showed very good anti-epileptic and neuroprotective efficacy. Generally used as a last resort in cases of refractory SE, ketamine could thus be of good pre-hospital use under exceptional circumstances where intoxication may be complicated by the traumatic consequences of an explosion (shock, etc.). Indeed, the scenario of the Tokyo attack (dispersion with no explosion) will not necessarily be repeated. Doses approaching those used in anaesthesia will probably be required, but experimental results suggest that association with a benzodiazepine, in particular midazolam, would most probably reduce the effective dose. The intravenous route should be preferred in order to limit the respiratory effects of ketamine.

Table II Treatment of status epilepticus (SE)

Populations	Treatment of status epilepticus *		Intoxication-related adaptation
	Less than 30 min after onset	More than 30 min after onset	
Adults	<p><i>Clonazepam</i> 0.015 mg/kg (1 mg in 3 min possibly repeated after 10 min).</p> <p><u>If failure, after 5 min:</u></p> <p><i>Clonazepam</i> + <i>fosphenytoin</i> (20 mg/kg at a rate of 150 mg/min).</p> <p><i>Clonazepam</i> + <i>phenobarbital</i> (100 mg/min without exceeding 10 mg/kg; 3 to 4 vials of 200 mg in adults).</p>	<p><i>Clonazepam</i> 0.015 mg/kg + <i>fosphenytoin</i> (20 mg/kg at a rate of 150 mg/min).</p> <p><i>Clonazepam</i> 0.015 mg/kg + <i>phenobarbital</i> (100 mg/min without exceeding 10 mg/kg; 3 to 4 vials of 200 mg in adults).</p> <p>In the event of failure: consider the general anaesthetic thiopental or propofol or midazolam.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Barbiturates not recommended. - Fosphenytoin could be ineffective. - Ketamine: to be considered at anaesthetic or sub-anaesthetic doses, in combination with midazolam - combine with atropine.
Children	<p>The choice shall, first and foremost, be dictated by experience and by physicians' and patients' preferences.</p> <p><i>Diazepam</i> 0.2 to 0.4 mg/kg maximum: 5 mg in children under the age of five years, 10 mg for children of five years and above).</p> <p><i>Clonazepam</i> 0.02 to 0.04 mg/kg maximum: 1 mg).</p> <p><i>Midazolam</i> nasal route (0.2 to 0.3 mg/kg), oral (0.2 to 0.3 mg/kg) or intramuscular (0.2 to 0.5 mg/kg).</p>	<p><i>Same as adults</i></p> <p>The choice shall, first and foremost, be dictated by experience and by physicians' and patients' preferences.</p> <p>For children, there are currently not sufficiently persuasive clinical data to recommend the use of fosphenytoin instead of phenytoin.</p> <p>Propofol should be avoided.</p>	<i>Same as adults</i>

(*) According to recommendations formalised by experts under the aegis of the French language society for reanimation.

7. Antidotes (specific treatments, cf. appendix 1)

Specific treatments should be initiated as soon as the clinical signs observed and context of the event are compatible with collective OP intoxication, and should be modulated for each victim according to the severity of clinical presentation. Definitive confirmation of OP intoxication will take several hours.

Atropine sulphate 1mg/mL, injectable solution

1. Pharmacological mechanism of action

Anti-cholinergic. Atropine acts on the intoxication-related muscarinic syndrome: hypersialorrhoea, bronchial hypersecretion, bronchospasm, bradycardia, digestive disorders, myosis.

2. Indication(s)

Specific antidote for acute intoxication with anticholinesterase agents (organophosphates and carbamates) or with parasympathomimetic or cholinomimetic drugs.

3. Administration protocol(s) according to severity

It is essential to be able to administer a sufficiently high dose of atropine, as rapidly and regularly as possible, according to the patient's status. **The amounts of atropine to administer may be very large. No consensus has been reached concerning administration methods** (some recommend doubling the doses at each repeat injection until adequate atropinization signs are obtained on initiation of treatment).

The patient must be constantly monitored during treatment in order to rapidly identify either an atropine over-dosage or an under-dosage. The signs of efficacy to search for after repeat atropine injection must be known:

- drying up of bronchial secretions, lessening of bronchoconstriction;
- mild tachycardia (heart rate equal to or higher than 80 bpm);
- reduced sweating.

In children improved ventilation is the main sign to search for.

Table III Treatment with atropine sulphate

Populations	Loading doses	Maintenance doses*	Predicted treatment duration
Adults	2 mg initially, slow IV**, renewed every 5 to 10 minutes until the signs of correct titration are observed (cf. text).	1.5 to 6 mg/h	The duration of use should generally not exceed a few hours, though close patient monitoring is essential to identify any return of muscarinic signs (importance of OP toxicokinetics).
Children	0.05 to 0.1 mg/kg , depending on the extent of cholinergic signs, initially as slow IV*, renewed every 5 to 10 minutes until the signs of correct titration are observed (cf. text).	0.05 mg/kg.h	

(*) Continuous atropine perfusion is not always necessary; repeat injections, dictated by clinical presentation, may be sufficient.

(**) For use by IV route, victims must first be oxygenated. Other routes may be used, such as intraosseous, IM, rectal, oral or endotracheal (particularly in children).

4. Contraindications (should be relativized in exceptional emergency situations)

Risk of acute closed-angle glaucoma, risk of urinary retention caused by urethro-prostatic disorders.

5. Main adverse effects (due to their frequency or severity)

Thickening of bronchial secretions, accommodation disorders, tachycardia, palpitations, constipation, urine retention, excitability, mental confusion (elderly subjects). Dosage adjustment should reduce or eliminate these effects. Delirium and agitation in the event of over-dosage.

6. Use of antidote in specific populations

Pregnancy: due to the life-threatening situation, the use of atropine is possible during pregnancy, whatever the term.

Breast feeding: not relevant in exceptional emergency situations.

In the event of continued antidote treatment, see the SPCs for atropine.

Pralidoxime methylsulphate - Contrathion 2%, powder and solvent for injectable solution (200 mg pralidoxime base per vial after reconstitution)

1. Pharmacological mechanism of action

This antidote is mainly acting by cholinesterase reactivation. Pralidoxime corrects the muscarinic and nicotinic syndromes associated with the intoxication.

2. Indication

Moderate and severe intoxication with anticholinesterase organophosphate derivatives.

3. Administration protocol(s) according to severity

In emergency, use the intravenous route. The pralidoxime solution is prepared extemporaneously. The efficacy of pralidoxime varies according to the involved class of organophosphate and its efficacy increases when administered rapidly after intoxication, in combination with atropine. The optimum oxime posology is dictated by the OP involved. The oxime's low toxicity allows a relatively high initial dose to be used.

Warning: clinical trials do not always specify the pralidoxime salt used (iodide, chloride, methanesulphonate or methylsulphate) or whether the weight-based doses are given in base or salt.

In adults, the posology generally proposed is of 200 to 400 mg pralidoxime base (1 to 2 vials) and may be increased to 2 g (10 vials) depending on the observed efficacy; a maintenance dose of up to 400 mg/h (2 vials/hour) shall be implemented as long as necessary. Treatment duration will be governed in particular by the circulation time of the toxic compound in the body and the posology shall be adapted to clinical progression, or to biological data where available (AChE activity preferably, or BChE).

In children, the generally proposed posology is of 20 to 40 mg/kg pralidoxime base, depending on intoxication severity and on response to treatment; a maintenance dose of 10 mg/kg shall be implemented for as long as necessary. A maintenance dose (pralidoxime base) of 9-17 mg/kg.h, without exceeding 1.5 g/h, has been reported.

Furthermore, a clinical trial has shown that the half-life of pralidoxime appears to be twice as long as in adults. The doses could therefore probably be less frequent in children.

Table IV Treatment with pralidoxime methylsulphate (Contrathion®)

Treatment with pralidoxime methylsulphate, Contrathion® according to symptom ranking	Posologies(*) 1 vial of Contrathion® contains 200 mg pralidoxime base after reconstitution.
Minor forms (optional treatment)	Adults (pralidoxime base): 200-400 mg slow IV or IM. Children (pralidoxime base): 20 to 40 mg/kg IV over 15 min.
Moderate forms	Adults (pralidoxime base): <ul style="list-style-type: none"> ❖ Initial dose: 1 g (5 vials) slow IV or IM (up to 2 g). ❖ Maintenance dose = perfusion of 5-8 mg/kg.h, or repeat injection of 200-400 mg at a frequency determined by clinical progression and biological data (AChE activity if available, or BChE) (e.g.: approximately every 4h). Children (pralidoxime base): <ul style="list-style-type: none"> ❖ Initial dose : 20 to 40 mg/kg IV over 15 min. ❖ Maintenance dose = 10 mg/kg.h. Adjust according to clinical progression and biological data.
Severe forms	Adults (pralidoxime base): <ul style="list-style-type: none"> ❖ Initial dose: 2 g (10 vials) slow IV or IM. ❖ Maintenance dose = perfusion of 5-8 mg/kg.h, or repeat injection of 200-400 mg at a frequency determined by clinical progression and biological data (AChE activity if available, or BChE) (e.g.: approximately every 4h). Children: same as moderate forms

(*) The posologies presented in the table correspond to those of Contrathion® and to that of a WHO medical document. The analysis of clinical data gather over the past years show a distinct increasing trend in initial and maintenance doses.

4. Antidote efficacy assessment parameters

Improvement of respiratory parameters, lower doses of atropine required to achieve the previously mentioned signs. Reactivation of red blood cell AChE (as previously mentioned, inhibited BChE is more difficult to reactivate and is therefore not representative of synapse-level phenomena).

5. Contraindications (should be relativized in exceptional emergency situations)

Pralidoxime hypersensitivity (information not available in practice).

6. Main adverse effects (should be relativized in exceptional emergency situations)

Vision disorders (diplopia, blurred vision), malaise, dizziness, headaches, tachycardia.

7. Precautions for use

Atropine is usually combined with pralidoxime, with constant monitoring, throughout treatment, of pupil condition and heart rate.

8. Use of antidote in specific populations

Pregnancy: due to the life-threatening situation, the use of Contrathion® is possible during pregnancy, whatever the term.

Breast feeding: not relevant in exceptional emergency situations.

In the event of continued antidote treatment, see the SPCs for Contrathion®.

Atropine sulphate (2 mg), avizafone hydrochloride (20 mg) and pralidoxime methylsulphate (350 mg, corresponding to 217 mg pralidoxime base) - Ineurop® powder and solvent for injectable solution (device: cartridge)

1. Pharmacological mechanism of action

Ineurop® exerts its antidote effect through the activity of the drug's three active principles: atropine, anticholinergic; avizafone, an active prodrug of diazepam, anticonvulsant; pralidoxime, reactivator of cholinesterases inhibited by neurotoxic compounds.

2. Indication

Emergency treatment, in the field, of organophosphate intoxications with suspected use of neurotoxic agents such as sarin, VX, soman or tabun.

3. Administration protocol(s) according to severity

In adults: Intramuscular injection (after solution reconstitution) into the thigh, through clothing, on appearance of the first symptoms of intoxications, of the dose contained in the device.

If intoxication symptoms persist, the injection can be repeated once only, 15 minutes after the first injection.

4. Antidote efficacy assessment parameters

Reduction of intoxication symptoms.

5. Contraindications

There are no contraindications other than those of the individual molecules, relativized in the context of exceptional emergency situations.

6. Main adverse effects

- Avizafone-related: Mental confusing, ataxia - Asthenia, reduced vigilance, drowsiness - Anterograde amnesia, mnemonic disorders - Paradoxical reactions - Muscle hypotonia.
- Atropine-related: Thickening of bronchial secretions - Tachycardia, palpitations - Constipation - Urine retention - Accommodation disorders - Excitability - Irritability, mental confusion in elderly individuals.
- Pralidoxime-related: Vision disorders - Malaise, dizziness, headaches - Tachycardia.

7. Precautions for use (to be relativized in this context)

Atropine-related: coronary insufficiency, known ventricular rhythm disorders: monitor heart rate following injections. Avizafone-related: myasthenia.

8. Use of Ineurop® in specific circumstances

Pregnancy: Due to the life-threatening situation, the use of Ineurop® is possible during pregnancy, whatever the term.

Breast feeding: Due to the life-threatening situation, the use of Ineurop® is possible during breast feeding.

Appendix 1 - Physicochemical properties used to assess exposure and to modulate the treatment of organophosphate intoxication

The more or less water-soluble nature of the compound is significant for assessing the probable efficacy of showering during decontamination. Except in very exceptional cases (atmosphere with very high toxic compound concentration), when faced with absorbed vapours, undressing is necessary, but passage through an in-depth decontamination structure is not generally required.

Neurotoxic weapons (NOPs)						
Value and Comment(s)	G agents				V or A agents	
	Cyclosarin CAS: 329-99-7	Sarin CAS: 107-44-8	Soman CAS: 96-64-0	Tabun CAS: 77-81-6	Russian VX or VR CAS: 159939-87-4	VX CAS: 50782-69-9
Probable physical state	Volatile liquid	Volatile liquid The most volatile (less than water)	Volatile liquid	Volatile liquid	Very poorly volatile liquid	Very poorly volatile liquid
Vapour density	Heavy gas	Heavy gas	Heavy gas	Heavy gas	Heavy gas	Heavy gas
Water-solubility	Low	Total	Low	Moderate	Low	Low (soluble < 9.4°C)
Contamination potential	Poorly or non-persistent toxic compounds In open areas, the vapours are readily dispersed by wind. These agents are readily destroyed by hydrolysis.				Persistent toxic compound Contaminates soil, plants and equipment, creating a contact and transfer contamination hazard that may persist from several hours to several days.	

Organophosphate Pesticides (OPPs)						
Value and Comment(s)	Chlorpyrifos (A) CAS: 2921-88-2	Dimethoate (A) CAS: 60-51-5	Fenthion CAS: 55-38-9	Malathion (A) CAS: 121-75-5	Oxydemeton methyl CAS: 301-12-2	Parathion CAS: 56-38-2
Probable physical state	Crystalline solid in concentrated emulsion or granule form	Crystalline solid in concentrated emulsion form	Volatile liquid (formulated as powder, concentrated emulsion, granules, etc.)	Volatile liquid (oleaginous suspension mixed with water)	Volatile liquid	Volatile liquid (formulated as powder, concentrated emulsion, granules, etc.)
Vapour density	Variable with formulation	-	9,6	11,4	-	10
Water-solubility	Very low	Low	Very low	Low	Moderate	Very low
Contamination potential	High	High	High	High	High	High

(A) Authorised by the European Community (directive 91/414/EEC).

Water-solubility (20°C):

- Moderate: about 100 g and above.
- Low: 100 mg.L⁻¹ to 10 g.L⁻¹.
- Very low: 1 to 10 mg.L⁻¹.

Appendix 2 - Antidotes for toxic organophosphate compounds

Ranking of symptoms	Treatments	Posologies
<p>Minor forms</p> <p><u>Vapours</u>: Myosis, rhinorrhoea, discrete bronchoconstriction and bronchial secretions (discrete dyspnoea). <u>Liquid</u> (onset time up to 18h) Local hypersudation, local muscle fasciculations.</p>	<p>pralidoxime methylsulphate Contrathion® <i>(optional)</i></p>	<p>Adults (pralidoxime base): 200-400 mg slow IV or IM. Children (pralidoxime base): 20 to 40 mg/kg IV over 15 min.</p>
	<p>atropine sulphate <i>(essential)</i></p>	<p>Adults: 2 mg slow IV, renewed every 5 to 10 minutes until drying of secretions, lessening of bronchoconstriction and mild tachycardia. Subsequent doses to administer according to clinical condition. Children: 0.05 to 0.1 mg/kg IV renewed every 5 to 10 minutes according to clinical condition. Maintenance dose = 0.05 mg/kg/h (only if required by clinical condition).</p>
<p>Moderate forms</p> <p><u>Vapours</u>: Same as minor forms + bronchoconstriction and moderate bronchial secretions (more pronounced dyspnoea ± cough) ± headaches ± dizziness. <u>Liquid</u> (onset time up to 18h) Same as minor forms + nausea, diarrhoea and general weakness.</p>	<p>atropine sulphate</p>	<p><i>Same as minor forms</i></p>
	<p>pralidoxime methylsulphate Contrathion®</p>	<p>Adults (pralidoxime base): ❖ Initial dose: 1 g (5 vials) slow IV or IM (up to 2 g). ❖ Maintenance dose = perfusion of circa 5-8 mg/kg.h, or repeat injection of 200-400 mg at a frequency determined by clinical progression and biological data (AChE activity if available, or BChE) (e.g.: approximately every 4h). Children (pralidoxime base): ❖ Initial dose : 20 to 40 mg/kg IV over 15 min. ❖ Maintenance dose = 10 mg/kg.h. Adjust according to clinical progression and biological data.</p>
	<p>OR</p>	
	<p>atropine sulphate avizafone hydrochloride and pralidoxime methylsulphate Ineurope®</p>	<p>Adults: 1 IM injection into the thigh, on appearance of initial intoxication symptoms, of the dose contained in the Ineurope® device. If intoxication symptoms persist, the injection can be repeated once <u>only</u>, 15 minutes after the 1st injection. Children: the conditions for possible use in children or adolescents have not as yet been defined.</p>
<p>Severe forms</p> <p><u>Vapours</u>: Same as moderate forms + loss of consciousness, convulsions, generalised fasciculations, flaccid paralysis, apnoea, along with involuntary micturition and/or bowel movements. <u>Liquid</u>: Loss of consciousness, convulsions, generalised fasciculations, flaccid paralysis, apnoea, generalised hypersecretions along with involuntary micturition and/or bowel movements possible during seizures.</p>	<p>atropine sulphate</p>	<p><i>same as minor and moderate forms</i></p>
	<p>Initial treatment of seizure: diazepam Treatment of status epilepticus: clonazepam possibly combined <u>or</u> midazolam <u>or</u> ketamine + atropine combined with a benzodiazepine such as midazolam</p>	<p>See tables I and II</p>
	<p>pralidoxime methylsulphate Contrathion®</p>	<p>Adults (pralidoxime base): ❖ Initial dose: 2 g (10 vials) slow IV or IM. ❖ Maintenance dose = perfusion of circa 5-8 mg/kg.h, or repeat injection of 200-400 mg at a frequency determined by clinical progression and biological data (AChE activity if available, or BChE) (e.g.: approximately every 4h). Children: same as moderate forms</p>
	<p>OR</p>	
<p>atropine sulphate avizafone hydrochloride and pralidoxime methylsulphate Ineurope®</p>	<p><i>Same as moderate forms</i></p>	

Antidotes

Summary of Product Characteristics (SPCs)

R

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ATROPINE (SULFATE) 1 mg/ml,
solution injectable**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate
d'atropine1 mg

Pour une ampoule de 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Pré-anesthésie: protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction).

Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio-ventriculaire.

Dans l'infarctus: prévention et traitement des blocs auriculo-ventriculaires et des bradycardies sinuales.

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organo-phosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasymphomimétiques ou cholinomimétiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie Sous-Cutanée ou Intra-Veineuse lente, selon l'indication.

La spécialité doit être administrée sous contrôle médical.

Antispasmodique (voie SC):

- chez l'adulte: 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, posologie maximale: 2 mg/ 24 h.
- chez l'enfant:
 - au-dessus de 6 ans: 0,50 mg en dose unique,
 - entre 2 et 6 ans: 0,25 mg en dose unique.

Médication pré-anesthésique (voie SC):

- chez l'adulte: 1 mg,
- chez l'enfant (de 30 mois à 15 ans): 0,1 mg à 0,5 mg,
- chez le nourrisson (de 1 à 30 mois): 0,1 mg à 0,3 mg.

En cardiologie (voie IV lente): chez l'adulte: 0,5 à 1 mg.

En cas d'intoxication (voie IV lente): 2 mg d'emblée, puis 1 mg toutes les ½ heures jusqu'à assèchement des sécrétions bronchiques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être administré en cas de:

hypersensibilité à l'un des constituants, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.

en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

Ce médicament est généralement déconseillé au cours du dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Précautions d'emploi**

Utiliser avec prudence en cas de:

hypertrophie prostatique, insuffisance rénale et/ou hépatique, insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie, bronchite chronique (en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques), iléus paralytique, atonie intestinale chez les sujets âgés, mégacolon toxique.

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**Associations à prendre en compte**

+ Autres substances atropiniques

Antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide (antiarythmique de la classe Ia), méquitazine, neuroleptiques phénothiaziniques.

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées.

En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson, avec notamment des signes de toxicité neurologique. De surcroît, l'atropine diminue la sécrétion lactée.

En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît réellement indispensable, l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine du risque lié aux troubles de l'accommodation.

4.8. Effets indésirables

Sécheresse buccale, épaissement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

Un ajustement de la posologie peut permettre de diminuer ou de faire disparaître ces effets.

4.9. Surdosage

Signes cliniques: sécheresse de la bouche, mydriase, paralysie de l'accommodation, tarissement des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

ANTISPASMODIQUE ANTI-CHOLINERGIQUE / PREMEDIATION EN ANESTHESIE / ANTI-ARYTHMIQUE/ ANTIDOTE

(A: appareil digestif et métabolisme)

(C: système cardio-vasculaire)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non renseignée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule bouteille (verre incolore de type I) de 1 ml.

**6.6. Précautions particulières
d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHE**

PLUSIEURS LABORATOIRES :
AGUETTANT
LAVOISIER
RENAUDIN, ...

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE
DELIVRANCE**

Liste I.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONTRATHION 2 %, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Poudre:

Méthylsulfate de pralidoxime3,225 g

(Quantité correspondante en Pralidoxime 2,000 g)

Poudre et solvant pour 100 ml de solution reconstituée.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse en cas d'urgence.

Voie intramusculaire, sous-cutanée, ou voie orale si l'intoxication à traiter ne présente pas de caractère d'urgence.

La solution doit être préparée extemporanément par introduction dans le flacon de poudre de 10 ml de solvant.

Chez l'adulte:

Voie intraveineuse (soit sans dilution en injection lente de 1 ml/mn, soit en perfusion après dilution de la solution dans une solution de glucose ou de chlorure isotonique), voie intramusculaire, sous-cutanée:

- o lors de la première injection, la posologie habituellement proposée de 200 à 400 mg de pralidoxime, peut être augmentée jusqu'à 2 g en fonction de l'efficacité obtenue;
- o une dose d'entretien allant, jusqu'à 400 mg/heure sera maintenue tant que nécessaire.

Voie orale: 1 à 3 g de pralidoxime toutes les 5 heures.

Chez l'enfant:

lors de la première injection 20 à 40 mg/kg de pralidoxime suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement;

une dose d'entretien de 10 mg/kg /heure sera maintenue tant que nécessaire.

Chez l'insuffisant rénal:

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de: hypersensibilité au pralidoxime.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'insecticides organophosphorés.

L'intoxication par les insecticides carbamates anticholinestérasiques ne relève pas d'un traitement par la pralidoxime car la liaison avec l'acétyl-cholinestérase non covalente est de faible énergie et rapidement réversible.

Précautions d'emploi

La prise de lait ou de corps gras favorise l'absorption des organophosphorés;

La pralidoxime est d'autant plus efficace qu'elle est administrée peu de temps après l'intoxication.

Elle a peu d'effet si le délai entre l'intoxication et le début du traitement est supérieur à 36 heures.

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et de la fréquence cardiaque.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du pralidoxime lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Malgré cela, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement, est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de la vision attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Troubles de vision: diplopie, vision floue, malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

4.9. Surdosage

La pralidoxime pourrait à dose très élevée, aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE (V: divers)

Pralidoxime: antidote des produits organophosphorés (poisons du système neurovégétatif qui agissent indirectement en inactivant par phosphorylation les enzymes régulatrices de la transmission nerveuse).

La pralidoxime se fixe sur le groupement alkyl-phosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétyl-cholinestérase qui est ainsi régénérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pralidoxime a une faible résorption digestive.

Elle a une faible diffusion au niveau du système nerveux central (l'action est limitée à la régénération des enzymes de la jonction neuromusculaire).

Le métabolisme est hépatique.

L'excrétion tubulaire rénale entraîne une élimination rapide en quelques heures du médicament.

5.3. Données de sécurité préclinique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant: Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

6.3. Durée de conservation

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type II de 15 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl.

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

302 525-9: 10 flacons de poudre (verre incolore) + 10 ampoules de solvant (verre incolore) de 10 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INEUROPE, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le compartiment de poudre de la cartouche contient :

Sulfate d'atropine.....2 mg

Chlorhydrate d'avizafone.....20 mg

Méthylsulfate de pralidoxime.....350 mg

A reconstituer dans 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contenue dans le compartiment de solvant de la cartouche.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche à légèrement jaune.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que SARIN, SOMAN, TABUN et VX.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être utilisé sur ordre des autorités compétentes.

La reconstitution de la solution injectable est réalisée sur ordre des autorités.

Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication.

Posologie

Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.

Auto-injection par voie intramusculaire dans la cuisse, dès l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, de la dose contenue dans un dispositif.

En cas de persistance des symptômes d'intoxication, l'injection peut être renouvelée une fois UNIQUEMENT, 15 minutes après la première injection.

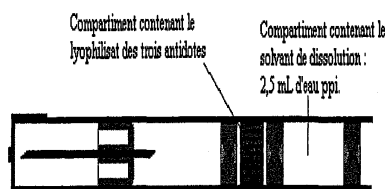
La posologie à utiliser chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est pas connue.

Mode d'administration

Description du dispositif

L'autoinjecteur est un dispositif contenant dans un compartiment les 3 principes actifs sous forme lyophilisée et dans un autre compartiment le solvant (eau pour préparations injectables ; eau ppi).

Le schéma suivant décrit l'auto-injecteur.

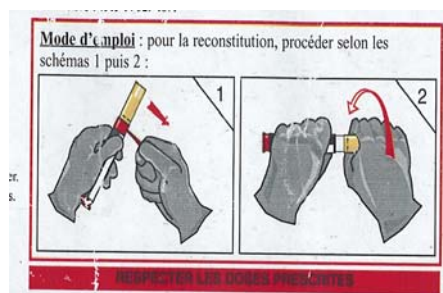


Mode de reconstitution de la solution et injection

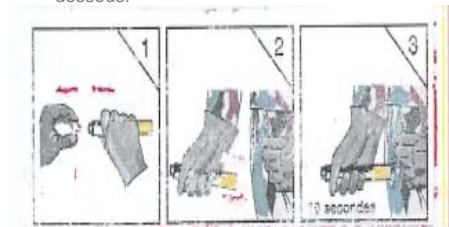
Le dispositif permet la reconstitution de la solution et son injection, en 2 temps successifs.

Premier temps: reconstitution de la solution à injecter.

Elle se fera sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication, par vissage du système, après retrait de la sécurité de reconstitution, selon le schéma ci-joint:



Deuxième temps: injection intramusculaire après retrait de la sécurité d'injection, par pression sur le corps inférieur de l'auto-injecteur mis en contact de la face externe de la cuisse, à travers les vêtements, selon le schéma ci-dessous:



Note: en cas de risque avéré d'intoxication, sur ordre des autorités, un pré-traitement par pyridostigmine sera démarré par voie orale à raison de 30 mg toutes les 8 heures.

4.3. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication lorsque les indications sont respectées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité du traitement est d'autant plus grande que l'injection est effectuée rapidement après les premiers signes d'intoxications (thérapeutique du premier quart d'heure).

Les signes d'intoxications aiguës par les neurotoxiques organophosphorés associent

un syndrome cholinergique dont le tableau clinique est le suivant :

- o syndrome muscarinique associant hypersécrétion salivaire et bronchique, sueurs profuses, myosis, bronchospasme, bradycardie,

hypotension, douleurs abdominales et diarrhées, confusion et convulsions.

- o syndrome nicotinique associant fasciculations musculaires puis paralysie musculaire périphérique et respiratoire.

syndrome central : convulsions, état de mal, coma.

En l'absence de traitement, l'évolution est fatale par asphyxie.

Mises en garde

Ce médicament peut provoquer :

une somnolence, une amnésie et des réactions paradoxales (liées à l'avizafone (benzodiazépine)), des troubles de la vision (liés au pralidoxime ou à l'atropine), des réactions d'hypersensibilité à l'un des trois constituants.

La prise d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Des précautions d'emploi doivent être prises dans les cas suivants :

Liées à l'avizafone :

chez le sujet âgé ;
chez l'insuffisant rénal ou hépatique ;
chez le sujet présentant des apnées du sommeil.

Liées à l'atropine :

antécédents de glaucome par fermeture de l'angle ;
rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatique, hypertrophie de la prostate ;
hyperthyroïdie ;
insuffisance respiratoire, rénale et/ou hépatique ;
bronchite chronique ;
iléus paralytique, atonie intestinale, mégacolon toxique.

Liées à la pralidoxime :

chez l'insuffisant rénal et hépatique.

Néanmoins, dans le contexte d'urgence, seules les précautions d'emploi suivantes sont à respecter :

Liées à l'avizafone : myasthénie.

Liées à l'atropine : insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires connus : surveiller la fréquence cardiaque au décours des injections.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lié à l'avizafone

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)**+ Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi**+ Cimétidine**

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, du diazépam associé au stiripentol.

Association à prendre en compte**+ Barbituriques**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Cisapride

Majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Liés à l'atropine

Médicaments atropiniques

Il convient de prendre en compte le risque lié à l'association d'un médicament à action atropinique (imipraminiques, neuroleptiques, phénothiaziniques, antispasmodiques, certains

antihistaminiques H1...) chez un patient traité par anticholinestérasique. Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique de ce dernier, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasympathomimétique avec symptomatologie de type «crise cholinergique», pouvant se manifester notamment par des convulsions.

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse**

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation d'INEUROPE est possible au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être prévenus des risques possibles de somnolence et de troubles de l'accommodation.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée.

4.8. Effets indésirables**Liés à l'avizafone :**

Sensation ébrieuse, ataxie ; Asthénie, baisse de la vigilance, somnolence ; Amnésie antérograde, troubles mnésiques ; Réactions paradoxales (insomnie, cauchemars, irritabilité, agressivité, agitation, troubles du comportement, troubles de la conscience) ; Hypotonie musculaire ; Eruptions cutanées, parfois prurigineuses ; Très rares cas d'augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi que des cas d'ictères.

Liés à l'atropine :

Sécheresse buccale ; Diminution de la sécrétion lacrymale ; Épaississement des sécrétions bronchiques ; Tachycardie, palpitations ; Constipation ; Rétention d'urine ; Troubles de l'accommodation ; Excitabilité ; Irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

Liés à la pralidoxime :

Troubles visuels : diplopie, vision floue ; Malaises, vertiges, céphalées et tachycardie.

Liés à la voie d'administration : possibilité de douleur transitoire au point d'injection.

4.9. Surdosage

Le surdosage volontaire ou accidentel est rare, puisque chaque sujet n'aura à sa disposition que 2 dispositifs.

En cas d'hypersensibilité à l'un des composants, le traitement sera symptomatique, en particulier sur le plan respiratoire et cardiovasculaire.

Symptômes et traitements en cas de surdosage lié à :

l'avizafone : sommeil profond jusqu'au coma, signes de confusion mentale, léthargie, ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire (le flumazénil est l'antidote),

l'atropine : sécheresse buccale, mydriase, paralysie de l'accommodation, diminution des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

la pralidoxime : la pralidoxime à doses très élevées pourrait aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : tous autres médicaments (antidote)

Code ATC : V03AB

L'INEUROPE est un antidote associant trois principes actifs : l'atropine, l'avizafone et la pralidoxime. Il exerce un effet antidote par effet cumulé de l'activité des trois principes actifs associés dans le médicament :

l'atropine, anticholinergique, actif sur les récepteurs muscariniques ; l'avizafone, prodrogue active sous forme de diazépam, anticonvulsivant ; la pralidoxime, réactivateur des cholinestérasases (enzymes régulatrices de la transmission nerveuse) inhibées par les neurotoxiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques**Absorption**

Atropine: après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6 minutes en moyenne.

Diazépam : après administration intramusculaire d'avizafone (prodrogue), les concentrations plasmatiques de diazépam sont atteintes entre 30 et 60 minutes.

Pralidoxime: après administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 25 à 60 minutes.

Distribution

Atropine : distribution tissulaire rapide; passage de la barrière hémato-encéphalique; liaison aux protéines plasmatiques: 44%; passage de la barrière placentaire et dans le lait maternel.

Diazépam: volume de distribution de 1 à 2 l/Kg; liaison aux protéines plasmatiques : 95 à 98%.

Passage de la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le plasma et le lait maternel.

Pralidoxime : large diffusion dans le compartiment extracellulaire; faible passage de la barrière hémato-encéphalique; non liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme et élimination

Atropine: métabolisme hépatique; élimination urinaire sous forme inchangée (un tiers) et sous forme de métabolites glucuroconjugués pour le reste; demi-vie d'élimination plasmatique: 2 à 2 heures 30.

Diazépam: métabolisme hépatique; excrétion urinaire avec pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé; demi-vie d'élimination plasmatique : 32 à 47 heures; les deux métabolites principaux sont le desméthyl diazépam (demi-vie de 30 à 150 heures) et l'oxazépam tous les deux actifs; ces métabolites sont éliminés dans les urines sous une forme inactive glucuroconjuguée. Après administration d'avizafone, seuls les métabolites connus du diazépam sont identifiés.

Pralidoxime: métabolisme hépatique; élimination urinaire rapide en quelques heures sous forme inchangée et de métabolites; demi-vie d'élimination plasmatique de 1 à 3 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats des études de sécurité précliniques, conduites avec l'association des trois principes actifs (ou avec INEUROPE) sur plusieurs espèces animales, à des doses correspondant à 10 fois la dose thérapeutique maximale, ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des constituants. Aucune toxicité particulière n'a été mise en évidence avec l'association, par rapport aux données disponibles avec chacun des constituants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Pour la cartouche : 2 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Pour la cartouche conditionnée dans le dispositif médical : 4 ans à partir de la fabrication du lyophilisat.

Après reconstitution : à conserver maximum 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre +2 et +8°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (Polypropylène), la cartouche est conditionnée dans un sachet ; boîte de 1.

Poudre et solvant pour solution injectable en cartouche contenue dans un dispositif médical. Le dispositif est conditionné dans un sachet ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A reconstituer sur ordre des autorités et/ou dès la notion de menace avérée d'intoxication.

A utiliser dès apparition des premiers symptômes d'intoxication.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES
BP 04 - 45998 ORLEANS ARMEES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

384 167-4 ou 34009 384 167 4 9 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) ; boîte de 1
384 168-0 ou 34009 384 168 0 0 : poudre et solvant en cartouche (Polypropylène) contenue dans un dispositif médical ; boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 05/03/2008

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.