

## Piratox Sheet #1: "Cyanides and cyanide derivatives"

---

### ! Key points not to forget

- The 1<sup>st</sup> emergency measures are:
    - extraction of victims from the hazard area: mucocutaneous and respiratory protection of rescuers is essential;
    - emergency decontamination (undressing first and foremost) of victims, possibly followed by in-depth decontamination depending on the context<sup>1</sup>
  - Antidote treatment is initiated as soon as possible, based on the symptomatology and/or strong presumption of intoxication with an agent or class of agents, without waiting for identification by assays.
  - The antidote treatment must be combined with oxygen therapy as soon as possible, and with the symptomatic treatment of the various organ failures which must not be delayed under any circumstance.
  - In general, the shorter the time to the appearance of symptoms, the more serious the intoxication and severe the symptomatology.
  - Plan increased monitoring of persons presenting major symptoms.
  - Due to the exceptional emergency situation, certain sections of the Summary of Product Characteristics (SPC) of the antidotes Cyanokit® and Kelocyanor® are put into context in the data sheet (example: pregnancy, lactation) or put into perspective (contraindications). Continuation of antidote treatment requires reference to the complete SPCs of Cyanokit® and Kelocyanor®.
  - For additional information concerning the risk, assistance with patient treatment and follow-up, we recommend contacting the military health service, poison control centres, or referring healthcare establishments.
- 

### 1. Pharmaco-toxicological class of the toxic substance

The toxic action of hydrogen cyanide and cyanides is caused by inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase via the binding of trivalent iron, which then prevents the cell from using the oxygen brought by the blood. Certain cells, including the nerve cells at the level of the base of the bulb, where the respiratory centre is located, are particularly sensitive to this action.

List of agents: **hydrogen cyanide** (and cyanide derivatives such as cyanide salts or metal-cyanides (Ca Na, K, Hg, etc.), etc.) **and cyanogens** ((sodium nitroprussiate, nitriles (e.g.: acetonitrile), fruit kernels, manioc and cassava)), **halogen derivatives of hydrogen cyanide** (cyanogen chloride and bromide). Cyanamides, cyanates including methyl isocyanate, thiocyanates, cyanoacrylates, ferri and ferrocyanides do not cause cyanide intoxications.

---

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

## 2. Physicochemical properties that may influence treatment

HYDROGEN CYANIDE HCN; CAS Number: 74-90-8	Commentary	Characteristics and values
<b>Physical state of the product</b>	Liquid and vapour state at 20 °C Highly volatile	MP* = 26.5 °C BP** = -13.9°C
<b>Dispersion of vapour phase</b>	Slightly lighter than air	Vapour density: d = 0.94
<b>Water solubility</b>	Yes, completely soluble	1.10 <sup>3</sup> g/L
<b>Contamination transfer</b>	Not expected	

\*MP: melting point = temperature of transition from solid to liquid state.

\*\*BP: boiling point = temperature of transition from liquid to gaseous state.

Metal-cyanide complexes are white powders and emit hydrogen cyanide vapours in contact with acids, including weak acids. Cyanogen is a gas. Halogen derivatives of hydrogen cyanide (cyanogen chloride and bromide) are highly volatile liquids. Nitriles are liquids that give off large amounts of vapours. The most commonly used is acetonitrile.

## 3. Main intoxication characteristics.

Clinical symptomatology depends on the quantity absorbed; usually there are 3 distinct clinical forms that may be used as a base for the triage of victims:

### ✓ *the violent form*

A massive exposure results in death within 10 minutes, frequently with a convulsive coma clinical picture, initial apnoea, collection of peaks with bradycardia followed by cardiac arrest.

### ✓ *the acute form*

**The time to the appearance of intoxication differs depending on the cyanide agent involved**

- Hydrogen cyanide: immediate
- Cyanide salts or metal-cyanides (Ca, Na, K, Hg, etc.): several dozen minutes.
- Nitriles (acrylonitrile, etc.): a few hours.
- Hydrogen cyanide halogen derivatives (cyanogen chloride and bromide): have an immediate effect and show as much toxicity as hydrogen cyanide as well as significant caustic properties and especially a high pulmonary irritation capacity.

In the acute form, a sudden loss of consciousness may appear, sometimes preceded by headaches, vertigo, inebriety, chest oppression, intense anxiety and digestive disorders. The almost constant consciousness disorders are accompanied by abnormal breathing, often deep, which may be fast and then slow down and stop. Convulsions have been reported in a third of cases. Progression leads rapidly to deep coma with mydriasis, cyanosis, circulatory collapse initially, with tachycardia, then bradycardia preceding cardiac arrest. A lactic type intense metabolic acidosis is constant. Respiratory arrest precedes circulatory arrest. Cyanide can induce a modification in the colour of the skin, either a pink colour or pallor, but cyanosis is also possible.

### ✓ *the mild form*

This form is characterised by the absence of consciousness disorders, the presence of headaches, vertigo, and an impression of flush, digestive disorders, discomfort or pain in the throat, chest oppression, pruritus, ocular irritation without progression of these symptoms. Only 50% of the population are capable of detecting the bitter almond odour.

## 4. Treatments

### A. Oxygen-therapy

- **Compulsory oxygen-therapy:** it must be started rapidly.

High concentration mask if the subject is conscious or breathing; by manual insufflation in case of apnoea. In mild and non-progressive forms, this is sufficient.

In moderate and severe forms: intubation and artificial ventilation in case of coma, repeated convulsions, apnoea, shock. There is no clinical proof that oxygen-therapy on its own can result in a favourable evolution of moderate or severe cyanide and cyanogen intoxications. Combination with an antidote is compulsory. Currently the number of hydrogen cyanide intoxications treated with hyperbaric oxygen is too small to establish a recommendation.

### B. Symptomatic treatment

- **Insertion of venous line.**

- **Cardiopulmonary resuscitation** in case of cardiorespiratory arrest.

- **Symptomatic treatment of convulsions, shock condition, severe metabolic acidosis, hyperglycaemia, ventilation controlled due to the risk of apnoea.**

### C. Antidotes

Antidote treatments must be systematically combined with oxygen-therapy and must be administered as rapidly as possible.

#### Hydroxocobalamine - CYANOKIT® 2.5 g, powder for solution for infusion.

##### 1. Pharmacological mechanism of action

Hydroxocobalamine is a fast-acting antidote that acts by complexing cyanides into an atoxic cyanocobalamine form, which is excreted in the urine. Hydroxocobalamine reactivates the enzymes of the mitochondrial respiratory chain, the main target of cyanide toxicity.

##### 2. Indications(s):

Treatment of confirmed or suspected cyanide intoxications. Treatment with Cyanokit® is associated with a rapid reversal of the cyanide origin collapse. It must be administered in combination with appropriate decontamination and symptomatic measures.

##### 3. Administration protocol(s) depending on severity

##### ***To be administered by strict IV route.***

The initial dose will be administered by fast IV infusion (max 15 min) of the reconstituted hydroxocobalamine solution and will be used on site for emergency. The additional dose required depending on the clinical picture (in patients with an extremely unstable condition) will be infused by a slower IV route and will vary between 15 minutes and 2 hours depending on the patient's condition.

##### ***Adults:***

The initial dose is of 5 g.

This dose may be repeated once depending on the severity of the clinical condition.

The recommended maximum dose is of 10 g.

***Two symptomatology levels may be considered:***

- Oxygen-therapy is recommended (6 l/min) when faced with asymptomatic patients or who only present functional signs, likely to have been in contact with the toxic agent.
- Minor forms: headaches, vertigo, anxiety, agitation, digestive disorders, etc. Recommendation: high flow rate oxygen mask.
- Moderate forms: obtundation, hyperpnoea, lactic acidosis, reactive coma (Glasgow > 8). Recommendation: hydroxocobalamine: 5 g.
- Severe forms: coma Glasgow ≤ 8) +/- convulsion, collapse. Recommendation: hydroxocobalamine: 1 to 2 times 5 g.

***Children*** (infants to adolescents):

The initial dose is 70 mg/kg without exceeding 5 g.

This dose may be repeated depending on the severity of the clinical condition.

The maximum recommended dose is of 140 mg/kg without exceeding a maximum of 10 g.

4. Antidote efficacy assessment parameters

Rapid normalisation of the haemodynamic condition.

Resumption of respiratory activity in case of apnoea.

Sign of neurological awakening which may then require sedation.

Rectification of lactic acidosis within a few hours.

5. Contraindications

None.

6. Main undesirable effects (with respect to their frequency or severity)

Urticaria or angioedema type immediate hypersensitivity reactions have occasionally been reported during intravenous infusion.

A reversible pink colour of teguments and mucosa and dark red-coloured urine (strong for three days and then fading) has been observed in 100% of cases. Refer to the SCP for further information concerning the other undesirable effects which may be observed with Cyanokit®.

7. Precautions for use

The treatment of cyanide intoxication must include immediate control of respiratory function, oxygenation and appropriate vascular filling, cardiovascular monitoring and the symptomatic treatment of convulsions. The decontamination measures must be suited to the exposure route.

The existence and severity of cyanide intoxication are often initially unknown. There is no routine blood test allowing rapid confirmation of cyanide poisoning. The treatment will be based on the clinical picture, repeated assay of blood lactic acid and/or signs and symptoms of cyanide poisoning.

8. Use of antidote in specific populations

*Pregnancy*: in view of the threat to life, the use of Cyanokit® is possible during pregnancy, irrespective of the term.

*Lactation*: not applicable in case of exceptional emergency situation.

Refer to the SPC of Cyanokit® in case of continuation of the antidote treatment.

## Dicobalt EDTA (Dicobalt edetate) - KELOCYANOR®, solution for IV injection at 1.5 %

**! Do not confuse dicobalt EDTA and disodium calcium EDTA which has different chemical and pharmacological properties.**

1. Pharmacological mechanism of action

Dicobalt edetate forms stable cyanide-cobalt complexes which are eliminated by urinary route.

2. Indication(s) Confirmed cyanide intoxication.

3. Administration protocol(s) depending on severity

**IV Route. As rapidly as possible after intoxication.**

**Adults:**

Fast IV injection of two 20 ml ampoules i.e. 300 mg in 30 seconds followed by an IV injection of 50 ml of hypertonic glucose solution. If the improvement is not sufficient (no increase in blood pressure), injection of a 3<sup>rd</sup> ampoule within the following 5 minutes, also followed by injection of hypertonic glucose solution.

**Children (< 15 years)**

Absence of data.

4. Antidote efficacy assessment parameters

Rapid normalisation of haemodynamic condition.

Resumption of respiratory activity in case of apnoea.

Sign of neurological awakening which may then require sedation.

Rectification of lactic acidosis within a few hours.

5. Contraindications (to be put into perspective in exceptional emergency situation)

Hypersensitivity to dicobalt edetate.

6. Main undesirable effects (with respect to their frequency or severity)

Nausea, vomiting, sweating, angina pain, cardiac rhythm disorders, skin rash, facial oedema which may require intubation, increase or decrease in blood pressure, nervousness, tremors, gastrointestinal haemorrhage and convulsions. Therefore, dicobalt edetate is indicated for victims with confirmed cyanide poisoning.

7. Precautions for use

Due to the risk of serious therapeutic accident, the use of this medicinal product should be reserved for confirmed cyanide poisoning and its use must not delay oxygen-therapy or symptomatic treatment.

8. Use of antidote in specific populations

*Pregnancy:* in view of the threat to life, the use of Kelocyanor® is possible during pregnancy, irrespective of the term.

*Lactation:* not applicable in case of exceptional emergency situation.

Refer to the SPC of Kelocyanor® in case of continuation of the antidote treatment.

## **Sodium thiosulphate 25%, solution for IV injection.**

### Strategy for the use of sodium thiosulfate:

- Alternative treatment in case of moderate cyanide poisoning in which sodium thiosulphate is used in monotherapy combined with a symptomatic treatment or in case of intolerance to Kelocyanor® or Cyanokit®.
- Complementary treatment to the other antidotes in which the sodium thiosulphate is used in bitherapy with hydroxocobalamine or dicobalt edetate, in case of severe cyanide poisoning, especially by ingestion and intoxication by cyanogen products (nitriles and sodium nitroprussiate).
- 

### Protocol for the use of sodium thiosulphate in emergency situations:

In adults: 8 g to 12.5 g (i.e. 32 to 50 ml) in IV dose, infusion flow rate of 2.5 ml/min of 25% sodium thiosulphate solution but also by continuous infusion of the same dose over 24 for cyanogens.

In children: 400 mg/kg (i.e. 1.6 ml/kg, up to 50 ml), infusion flow rate of 2.5 ml/min of the 25% sodium thiosulphate solution.

Sodium thiosulphate must not be mixed with hydroxocobalamine in the same container (formation of sulphocobalamines). Therefore, hydroxocobalamine must be administered first, followed by sodium thiosulphate, if necessary.

# **Antidotes**

## **Summary of Product Characteristics (SPCs)**

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Cyanokit 2,5 g**  
**poudre pour solution pour perfusion**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 ml de diluant, chaque ml de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre cristalline rouge foncé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Dose initiale

Cyanokit est administré sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

**Adultes** : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g.

**Patients pédiatriques** : Des nourrissons aux adolescents, la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

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

##### Dose supplémentaire

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique (voir rubrique 4.4), une seconde dose peut être administrée par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

**Adultes** : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g.

**Patients pédiatriques** : Des nourrissons aux adolescents, la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

##### Dose maximale

**Adultes** : La dose maximale recommandée est de 10 g.

**Patients pédiatriques** : Des nourrissons aux adolescents, la dose maximale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

#### Insuffisance rénale ou hépatique

Bien que la tolérance et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'ait pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, Cyanokit étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

Pour les instructions de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

#### 4.3. Contre-indications

Aucune.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.

Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en oeuvre des mesures mentionnées ci-dessus.

L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

Une intoxication au cyanure peut survenir par exposition à des fumées d'incendie dans un espace clos, par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les sources d'intoxication au cyanure comprennent l'acide cyanhydrique et les sels de cyanure, les substances cyanogènes, y compris les plantes cyanogènes, les nitriles aliphatiques, ou l'exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.

#### Signes et symptômes d'une intoxication au cyanure

Les signes et symptômes fréquents d'une intoxication au cyanure comprennent : nausées, vomissements, maux de tête, altération de l'état neurologique (par exemple confusion, désorientation), sensation d'oppression thoracique, dyspnée, tachypnée ou hyperpnée (phase précoce), bradypnée ou apnée (phase tardive), hypertension (phase précoce) ou hypotension (phase tardive), collapsus cardiovasculaire, convulsions ou coma, mydriase et concentration plasmatique en lactate > 8 mmol/l.

Dans le cas de nombreuses victimes, lors d'acte de terrorisme ou d'accident chimique, les symptômes liés à la panique, tels que tachypnée et vomissements, peuvent ressembler aux signes précoces d'une intoxication au cyanure. La présence d'une altération de l'état neurologique (confusion et désorientation) et/ou de mydriase suggère une intoxication au cyanure.

#### Inhalation de fumées

Toutes les victimes ayant inhalé des fumées ne souffrent pas nécessairement d'intoxication au cyanure, mais elles peuvent

présenter des brûlures, des traumatismes et avoir été exposées à d'autres substances toxiques responsables d'une aggravation du tableau clinique. Avant d'administrer Cyanokit, il est recommandé d'examiner les personnes concernées pour rechercher la présence des éléments suivants :

- exposition aux fumées lors d'incendie dans un espace clos
- présence de suie autour de la bouche, du nez et/ou dans l'oropharynx
- altération de l'état neurologique.

Dans ces circonstances, une hypotension et/ou une concentration plasmatique en lactate  $\geq 10$  mmol/l (supérieure à celle mentionnée dans les signes et symptômes en raison du fait que le monoxyde de carbone contribue à la concentration plasmatique de l'acide lactique) suggèrent fortement une intoxication au cyanure. En présence des signes mentionnés ci-dessus le traitement par Cyanokit ne doit pas attendre la détermination de la concentration plasmatique en lactate.

#### Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité confirmée à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B12 doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque avant l'administration de Cyanokit car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'hydroxocobalamine (voir rubrique 4.8).

#### Élévation de la pression artérielle

Une élévation transitoire et généralement asymptomatique de la pression artérielle peut survenir chez les patients traités à l'hydroxocobalamine. L'élévation maximale de la pression artérielle a été observée vers la fin de la perfusion.

#### Effets sur le dosage du cyanure dans le sang

L'hydroxocobalamine abaisse les concentrations en cyanure dans le sang. Bien que la détermination de la concentration sanguine en cyanure ne soit pas requise et ne doit pas retarder le traitement par l'hydroxocobalamine, elle peut être utile pour documenter une intoxication au cyanure. Si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit.

#### Interférence avec l'évaluation des brûlures

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par

conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.

#### Interférence avec les examens de laboratoire

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec la détermination de certains paramètres biologiques (par exemple paramètres biochimiques, hématologiques, de la coagulation et urinaires). Les tests in vitro indiquent que l'importance et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs tels que la dose d'hydroxocobalamine, l'analyte, la concentration en analyte, la méthode, l'appareil utilisé, les concentrations en cobalamines-(III) y compris en cyanocobalamine et, dans une certaine

mesure, le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la mesure.

Sur la base des études in vitro et des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains, le tableau suivant décrit les interférences avec des examens de laboratoire qui peuvent être observées après une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. Après une dose de 10 g, il faut s'attendre à ce que les interférences persistent jusqu'à 24 heures de plus. L'importance et la durée des interférences chez les patients intoxiqués au cyanure peuvent varier en fonction de la sévérité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de l'appareil utilisé pour l'analyse, aussi il faut être prudent lors du rapport et de l'interprétation des résultats de laboratoire.

#### Interférences observées in vitro entre l'hydroxocobalamine et des examens de laboratoire

Paramètre de laboratoire	Aucune interférence observée	Élévation artificielle	Diminution artificielle	Susceptibilité***	Durée de l'interférence après une dose de 10 g
Bilancé	Cérumine Sodium Potassium Chlore Cholestérol Cérumine glutamyl transferrine (gamma-GT)	Cérumine Bilirubine totale et conjuguée** Triglycérides Cholestérol Protéines totales Glucose Albumine Phosphatase alcaline	Albumine Aspartate aminotransférase (ASAT) Alanine aminotransférase (ALAT) Acide urique Amylase	Phosphatase alcaline Acide urique Aspartate aminotransférase (ASAT) Cérumine lactate (CL) Ionogramme Na/K de la sérum Cérumine lactate (CL-M) Lactate sérologique (LDH)	24 heures sauf pour la bilirubine (jusqu'à 4 jours)
Hématologie	Erythrocytes Hémoglobine Vitesse globulaire moyenne (VGM) Léucocytes Lymphocytes Monocytes Eosinophiles Neutrophiles Plaquettes	Hématoglobine (Hb) Taux de correction calculé en fonction de l'hématoglobine (TCMB) Cérumine globuline moyenne (CGM) Cérumine globuline moyenne en fonction de l'hématoglobine (CGCM)			12 à 18 heures
Copélogie				Temps permis de microscopie active (TCA) Taux de prothrombine (TP) - temps de Quick ou rapport normalisé standardisé (INR)	24 heures

\* Interférence à 20% observée avec au moins un appareil

\*\* Réaction artificielle par la méthode diazo

\*\*\* Résultats considérables

Appareils utilisés - ACL Flexa (Roche Diagnostics), Abbott Architect (Abbott), BM Cosmos 100 (Boehringer Mannheim), CellDx 700 (Abbott), Cobas 500 (Roche), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen 5 Coulter, Hitachi 917, STA Compact, Vitros 950 (Cobas Diagnostics)

L'hydroxocobalamine peut interférer avec tous les paramètres urinaires mesurés par méthodes colorimétriques. Les effets sur ces examens durent habituellement 48 heures après une dose de 5 g, mais peuvent persister plus longtemps. Il faut être prudent lors de l'interprétation d'examens colorimétriques urinaires tant que de la chromaturie est présente.

#### Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure

La tolérance de l'administration simultanée d'autres antidotes du cyanure avec Cyanokit n'a pas été établie (voir rubrique 6.2). Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse (voir rubrique 6.2).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'hydroxocobalamine chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas suffisantes pour conclure à des effets délétères sur la gestation (voir rubrique 5.3).

Néanmoins, étant donné le caractère potentiellement mortel d'une intoxication au cyanure et en l'absence de traitements alternatifs adaptés, l'hydroxocobalamine peut être administrée pendant la grossesse.

L'hydroxocobalamine peut être excrétée dans le lait humain. Comme l'hydroxocobalamine est administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8. Effets indésirables

Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine lors des études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients étaient suspectés d'exposition aux cyanures au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 sujets restants étaient des volontaires sains qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

La plupart des patients présentent une coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit. Tous les patients présentent une coloration rouge foncée assez marquée des urines au cours des trois jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de Cyanokit. Cependant, en raison de la faible quantité de données disponibles, il est impossible de fournir des estimations de fréquence :

#### Investigations

Cyanokit peut provoquer une coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (voir rubrique 4.5).

#### Affections cardiaques

Extrasystoles ventriculaires. Une accélération de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Diminution du pourcentage de lymphocytes.

#### Affections du système nerveux

Troubles de la mémoire ; vertiges.

#### Affections oculaires

Gonflement, irritation, rougeur.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Epanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.

#### Affections gastro-intestinales

Gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Chromaturie (voir plus haut).

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses (voir plus haut). Eruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs semaines, affectant principalement le visage et le cou.

#### Affections vasculaires

Élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures ; bouffées de chaleur. Une diminution de la pression artérielle a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Maux de tête ; réaction au site d'injection ; oedèmes périphériques.

#### Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, y compris angioedème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.

#### Affections psychiatriques

Agitation

#### 4.9. Surdosage

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Antidote Code ATC : V03AB33**

#### Mécanisme d'action

L'action de l'hydroxocobalamine pour le traitement de l'intoxication au cyanure repose sur sa capacité à se lier fortement aux ions cyanures. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion

cyanure par substitution du ligand hydroxo lié à l'ion cobalt trivalent pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique, excrété dans l'urine.

#### Efficacité

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée d'efficacité n'a été réalisée chez l'homme.

#### • Pharmacologie animale

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur des chiens adultes intoxiqués au cyanure. Les chiens ont été intoxiqués par administration intraveineuse d'une dose létale de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu du chlorure de sodium à 9 mg/ml, de l'hydroxocobalamine à 75 mg/kg ou de l'hydroxocobalamine à 150 mg/kg, administrés par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg équivalent approximativement à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine respectivement, chez l'homme, non seulement sur la base du poids corporel, mais également sur la base de la Cmax de l'hydroxocobalamine [cobalamines-(III) totales, voir section 5.2].

La survie à la 4ème heure et au 14ème jour des chiens ayant reçu des doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg d'hydroxocobalamine était significativement plus élevée que celle des chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/ml :

## Survie des chiens intoxiqués au cyanure

Paramètre	Traitement	
	Chlorure de sodium 9 mg/ml	Hydroxocobalamine 75 mg/kg
Survie à 48h <sup>a</sup> (n=17)	2 (11%)	15 (89%)
Survie à 144h <sup>b</sup> (n=17)	2 (11%)	15 (89%)

L'histopathologie a révélé des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie induite par le cyanure. L'incidence des lésions cérébrales était nettement moindre chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens ayant reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou du chlorure de sodium à 9 mg/ml.

La restauration rapide et complète de l'hémodynamique et, ultérieurement, des gaz sanguins, du pH et du lactate après l'intoxication au cyanure a probablement contribué au meilleur résultat observé chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine. L'hydroxocobalamine a réduit la concentration en cyanure dans le sang total de 120 nmol/ml environ à 30-40 nmol/ml à la fin de la perfusion, contre 70 nmol/ml dans le groupe de chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/ml.

### • Patients intoxiqués au cyanure

Au total, 245 patients avec une intoxication au cyanure suspectée ou confirmée ont été inclus dans les études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Le taux de survie était de 58% chez les 213 patients chez lesquels le résultat est connu. Parmi les 89 patients décédés, 63 se trouvaient initialement en arrêt cardiaque, ce qui suggère qu'une grande partie de ces patients souffraient probablement de lésions cérébrales irréversibles avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients non initialement en arrêt cardiaque dont la survie est documentée, 118 (82%) ont survécu. En outre, sur 34 patients dont les concentrations en cyanure avaient été déterminées et étaient supérieures au seuil létal ( $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ), 21 (62%) ont survécu suite au traitement par l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était généralement associée à une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle systolique  $> 90 \text{ mmHg}$ ) chez 17 patients sur 21 (81%) qui présentaient une pression artérielle basse (pression artérielle systolique  $> 0$  et  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) après exposition au cyanure. Parmi les patients pour lesquels une évaluation de l'évolution neurologique était possible (96 patients sur les 171 qui présentaient des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53%) ayant reçu de l'hydroxocobalamine ont présenté une amélioration ou une restauration complète de leur état neurologique.

### • Personnes âgées

Environ 50 victimes confirmées ou suspectées d'intoxication au cyanure âgées de 65 ans et plus ont reçu de l'hydroxocobalamine au cours des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients était similaire à celle observée chez des patients plus jeunes.

### • Patients pédiatriques

La documentation de l'efficacité porte sur 54 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose moyenne d'hydroxocobalamine était de l'ordre de 120 mg/kg de poids corporel. Le taux de survie de 41 % dépendait fortement du tableau clinique. Sur les 20 patients pédiatriques non initialement en arrêt cardiaque, 18 (90%) ont survécu, dont 4 avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les

patients pédiatriques était similaire à celle observée chez des adultes.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de Cyanokit, la liaison significative aux protéines plasmatiques et composés physiologiques à faible poids moléculaire forme divers complexes de cobalamine-(III) par remplacement du ligand hydroxo a été constatée. Les cobalamines-(III) à faible poids moléculaire formées, y compris l'hydroxocobalamine, sont dénommées cobalamines-(III) libres ; l'ensemble des cobalamines libres et liées aux protéines est dénommé cobalamines-(III) totales. Pour refléter l'exposition à l'ensemble des dérivés, la pharmacocinétique des cobalamines-(III) plutôt que celle de l'hydroxocobalamine a été étudiée, ce qui nécessite d'utiliser comme unité de concentration les  $\mu\text{g éq/ml}$  (c'est-à-dire l'entité cobalamine-(III) sans ligand spécifique).

Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique de 2,5 à 10 g de Cyanokit à des **volontaires sains**. Des valeurs moyennes de C<sub>max</sub> des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 113 et 579  $\mu\text{g éq/ml}$  ont été trouvées, après une dose de 5 g de Cyanokit (la dose initiale recommandée). De même, des valeurs moyennes de C<sub>max</sub> des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 197 et 995  $\mu\text{g éq/ml}$  ont été trouvées, après une dose de 10 g de Cyanokit. La demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales était de l'ordre de 26 à 31 heures pour les doses de 5 et 10 g.

La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans les urines au cours de la période de prélèvement de 72 heures représentait environ 60% de la dose de 5 g et environ 50% de la dose de 10 g de Cyanokit. Globalement, l'excrétion urinaire totale représente au moins 60 à 70% de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produit au cours des premières 24 heures, mais une coloration rouge des urines a été observée jusqu'à 35 jours après la perfusion intraveineuse.

Après ajustement au poids corporel, aucune différence importante entre les sujets de sexe masculin et féminin n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires des cobalamines-(III) libres et totales après administration de 5 ou 10 g de Cyanokit.

Chez les **patients intoxiqués au cyanure**, on peut s'attendre à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former de la cyanocobalamine, laquelle est excrétée dans les urines. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être affectée par la charge en cyanure de l'organisme car il a été rapporté que la demi-vie de la cyanocobalamine est 2 à 3 fois inférieure à celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liée à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie et de génotoxicité en administration unique et répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites que pour des niveaux d'exposition considérés supérieurs à l'exposition maximale attendue chez l'homme, ce qui rend leur pertinence clinique limitée. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été reporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Les données limitées concernant le développement embryotoxique ne permettent pas d'évaluer l'impact de doses élevées d'hydroxocobalamine par voie intraveineuse sur le développement embryotoxique. Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal. Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique

### 6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une incompatibilité physique (formation de particules) a été observée avec le mélange d'hydroxocobalamine en solution et les médicaments suivants : diazépam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycérine, pentobarbital, phénytoïne sodique, propofol et thiopental. Une incompatibilité chimique a été observée avec le thiosulfate de sodium, le nitrite de sodium et a été reportée avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) par la même voie veineuse n'est pas recommandée (voir rubrique 6.6).

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes aux variations de température habituellement rencontrées lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C), à un transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et à des cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 250 ml en verre incolore de type II fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique. Chaque flacon contient 2,5 g de poudre pour solution pour perfusion.

Chaque carton contient deux flacons en verre (chaque flacon en verre étant emballé dans une boîte en carton), deux dispositifs de transfert stériles, un set de perfusion intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour l'administration à des enfants.

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

Chaque flacon doit être reconstitué avec 100 ml de diluant en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou de glucose à 5%.

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 30 secondes pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. Parce que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée. Répéter cette procédure avec le second flacon si nécessaire.

Si des dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) et de l'hydroxycobalamine sont administrés

simultanément, il est recommandé d'utiliser des voies intraveineuses séparées (placés de préférence sur des membres controlatéraux) (voir rubrique 6.2).

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

MERCK SANTE S.A.S.  
37, rue Saint-Romain  
69379 Lyon Cedex 08  
France

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

EU/1/07/420/001

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

23/11/2007

---

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**KELOCYANOR 1,5 POUR CENT,  
SOLUTION INJECTABLE I.V.**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Edétate dicobaltique ..... 1,5 g

Pour 100 ml de solution injectable.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.V.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication cyanhydrique confirmée.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le plus rapidement possible après l'intoxication:

injection intraveineuse rapide de 2 ampoules, immédiatement suivi d'une injection intraveineuse de 50 ml de solution hypertonique de glucose; en cas d'amélioration insuffisante (pas de remontée de la pression artérielle), injection dans les 5 minutes suivantes d'une troisième ampoule également suivi d'une injection de solution hypertonique de glucose.

#### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de: hypersensibilité à l'édétate dicobaltique.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mise en garde

En raison du risque d'accident thérapeutique grave, l'usage de ce médicament doit être réservé aux intoxications cyanhydriques confirmées.

Cet antidote est un complément aux mesures de réanimation qui sont la réelle urgence lors d'une intoxication au cyanure; son usage ne doit pas retarder leur mise en route (ventilation, oxygénothérapie...).

#### 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 fœtotoxique de l'édétate dicobaltique 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

#### 4.8. Effets indésirables

Nausée, vomissements, sudation, douleur angineuse, trouble du rythme cardiaque, augmentation ou diminution de la pression artérielle, éruption cutanée, œdème de la face, nervosité, tremblements, convulsions, hémorragie gastro-intestinale.

#### 4.9. Surdosage

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### ANTIDOTE

(V: divers)

L'édétate dicobaltique forme des complexes cyanure-cobalt stables qui sont éliminés par voie urinaire.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le sel dicobaltique de l'acide édétique est ionisé en édétate de cobalt et en  $\text{Co}^{++}$  après injection. L'ion  $\text{Co}^{++}$  se combine avec 2 ions cyanures; le sel cobaltique s'ionise de nouveau lentement pour produire un autre ion  $\text{Co}^{++}$  qui se combine également avec 2 ions cyanures.

Les complexes cyanure-cobalt sont très stables et sont éliminés dans l'urine.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

Glucose anhydre, eau pour préparations injectables.

#### 6.2. Incompatibilités

#### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

#### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 20 ml.

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

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

**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 MARCHÉ

305 579-2: 20 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 6

### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION DE

Date de l'AMM : 29/09/1997

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I