

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PrMYOCHRYSINE®
(aurothiomalate de sodium injectable [norme du fabricant])

Ampoules dosées à 10, 25 et 50 mg/mL

**Antiarthritique
(traitement de fond)**

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval QC H7L 4A8

Date de révision :
29 novembre 2007

N° de contrôle de la présentation : 114637

Version s-a 2.0 datée du 29 novembre 2007

NOM DU PRODUIT

Pr MYOCHRYSINE®

(aurothiomalate de sodium injectable [norme du fabricant])

Ampoules dosées à 10, 25 et 50 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiarthritique (traitement de fond)

MODE D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

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

On ignore encore le sort subi par l'aurothiomalate de sodium dans son métabolisme chez l'homme, mais l'on suppose que le produit n'est pas décomposé en or à l'état élémentaire. Le produit est extrêmement lié aux protéines du plasma. Une proportion de 60 à 90 % est excrétée très lentement par voie rénale, tandis que 10 à 40 % sont éliminés par voie fécale, après passage, de façon générale, par les voies biliaires. D'après les observations recueillies, après administration parentérale d'une dose unique de 50 mg, le produit a une demi-vie biologique qui serait de 6 à 25 jours. Le niveau de cette demi-vie augmente avec l'administration successive de doses hebdomadaires.

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

INDICATIONS

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

La MYOCHRYSSINE (aurothiomalate de sodium) est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'or.

Elle est également contre-indiquée pour les patients chez qui un traitement aux sels d'or a déjà provoqué de graves effets secondaires comme : aplasie médullaire ou autres troubles hématologiques, dermatite exfoliative, entérocolite nécrosante ou fibrose pulmonaire.

Grossesse : Tout en ne présentant aucun élément inquiétant, les renseignements concernant l'administration des sels d'or en période de grossesse sont peu nombreux et à caractère essentiellement anecdotique; et nous ne disposons pas d'étude prospective contrôlée sur l'effet de l'aurothiomalate de sodium sur le développement du fœtus humain.

Chez la rate, administrés à la dose de 25 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de la gestation, les sels d'or ont provoqué de l'hydrocéphalie et de la microphthalmie; chez la lapine, administrés à raison de 20 à 45 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de la gestation, ils ont entraîné les troubles suivants : gastroschisis, hernie ombilicale, anomalies du cerveau, du cœur, du poumon et du squelette, microphthalmie et malformations des membres.

Les sels d'or traversent la barrière placentaire et peuvent atteindre des concentrations importantes dans le fœtus.

La chrysothérapie est rarement nécessaire en période de grossesse; si son emploi doit être envisagé, il convient d'évaluer le rapport risque/avantage en pensant au potentiel d'action tératogène que présente l'aurothiomalate de sodium.

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

MISES EN GARDE

Certains troubles peuvent aggraver ou déclencher des réactions indésirables à la MYOCHRYSSINE (aurothiomalate de sodium), ou encore les symptômes qui les accompagnent risquent de masquer les signes avertisseurs de la toxicité des sels d'or :

- dyscrasie sanguine ou antécédents d'agranulocytose, prédisposition aux hémorragies, ou granulocytopenie et anémie d'origine médicamenteuse;
- affection rénale;
- dysfonctionnement hépatique;
- lupus érythémateux disséminé;
- dermatite importante comportant urticaire ou eczéma.

Chacun des cas précédents doit être considéré comme une contre-indication relative de la MYOCHRYSSINE. Une chrysothérapie doit être mise en route avec une extrême prudence et seulement après évaluation soigneuse des avantages escomptés par rapport aux risques éventuels.

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

Une réaction vasomotrice (nitritoïde) peut se produire dans les quelques minutes suivant une injection de MYOCHRYSSINE. Une réaction nitritoïde se traduit par une bouffée congestive, de la tachycardie et un évanouissement. Dans un tel cas, il faut être prudent avant de reprendre le traitement chez des patients dont l'état cardiovasculaire est compromis.

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

PRÉCAUTIONS

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

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

Dans l'évaluation de départ, il est nécessaire de prévoir un profil biochimique, en vue de déceler les anomalies préexistantes. Avant d'administrer un traitement de sel d'or, il est nécessaire de pratiquer un examen de sang complet, avec numération et formule globulaire, compte de plaquettes et taux d'hémoglobine, ainsi qu'une analyse d'urine avec recherche des protéines, des globules blancs, des globules rouges et des cylindres; avant chaque injection, ces examens doivent être pratiqués à nouveau et le patient doit subir un examen de la peau et de la muqueuse buccale à la recherche d'une éruption, d'ecchymoses ou d'ulcères de la bouche. On doit demander au patient s'il a constaté la présence d'un prurit, d'une éruption, d'une stomatite ou d'un goût métallique.

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

En cas de manifestation toxique, le traitement de MYOCHRYSSINE doit être immédiatement abandonné pour faire place à un traitement symptomatique approprié.

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

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

Interactions médicamenteuses : L'administration simultanée de D-pénicillamine ou d'un autre produit pouvant présenter une toxicité médullaire augmente les risques de réactions hématologiques ou rénales graves.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

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

Voici les réactions indésirables qui ont été observées :

Peau et muqueuses : Prurit et éruption (30 %) allant de l'érythème simple à la dermatite exfoliative, et lésions muqueuses (20 %), y compris stomatite.

Hématologiques : Leucopénie (2 %), thrombocytopénie (1 à 3 %), éosinophilie, agranulocytose et anémie aplasique.

Rénales : Protéinurie (10 à 15 %), syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë.

Allergiques : Réactions anaphylactoïdes et vasomotrices (nitritoïdes).

Digestives : Goût métallique, diarrhée, entérocolite, ictère cholestatique.

Diverses : Des cas d'encéphalite, de neuropathie périphérique et d'infiltrats pulmonaires ont été très rarement observés.

Quelques cas de chrysopexie (affectant la peau et les muqueuses) et de dépôt de sels d'or dans la cornée ont été observés.

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

SURDOSAGE - SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

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

Traitement : La chrysothérapie doit être interrompue sans retard et être remplacée par des traitements de soutien appropriés aux complications notées.

Les dermatites graves peuvent être soulagées au moyen d'antihistaminiques oraux, de corticostéroïdes locaux ou de produits émoullissants.

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

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

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE

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

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

NE PAS ADMINISTRER une solution plus foncée que jaune pâle.

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

Posologie habituelle (adulte)

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

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

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

Posologie enfant usuelle

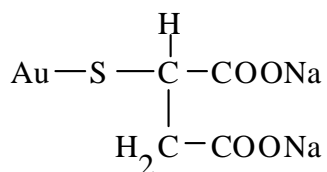
Une dose de 10 mg en I.M. la première semaine, suivie de 1 mg/kg de poids corporel par semaine; sans excéder 50 mg par dose. Pour l'intervalle entre injections, voir Posologie habituelle (adulte).

NOTE : Lorsqu'il s'agit de rétablir un traitement après des réactions indésirables légères, voir PRÉCAUTIONS - Surveillance des patients.

DOCUMENTATION PHARMACEUTIQUE

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

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



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

Masse moléculaire : 390,1 + 368,09

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

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

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

Stabilité et conservation : Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Tenir à l'abri de la lumière.

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

PRÉSENTATIONS

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCKA K
Auranofin versus injectable gold - Comparison of pharmacokinetic properties.
Am J Med 75 : 114-122, 1983
2. BREWER EJ, GIANNINI EH, BARKLEY E
Gold therapy in the management of juvenile rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 23 : 404-411; 1980
3. DAVIS P
Undesirable Effects of Gold Salts.
J Rheum 5 (Suppl.) : 18-24; 1979
4. GERBER CR, PAULUS HE
Gold therapy.
Clin Rheum Dis 1 : 307-318; 1975
5. GOTTLIEB NL
Comparative pharmacokinetics of parenteral and oral gold compounds.
J Rheumatol (Suppl. 8) 9 : 99-109; 1982
6. KEAN WF, BELLAMY N, BROOKS PM
Gold therapy in elderly rheumatoid arthritis patients.
Arthritis Rheum 26 : 705-711; 1983
7. KVIEN TK, HOYERAAL HM, STANDSTAD B
Gold sodium thiomalate and D-penicillamine - A controlled comparative study in patients with pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol 14 : 336-354; 1985
8. MASSARELLA JW, WALLER ES, CROUT JE et coll.
The pharmacokinetics of intramuscular gold sodium thiomalate in normal volunteers.
Biopharm Drug Dispos 5 : 101-107; 1984
9. RICHTER MB, KINSELLA P, CORBETT M
Gold in psoriatic arthropathy.
Ann Rheum Dis 39 : 279-280; 1980
10. SIGLER JW, BLUHM GB, DUNCAN H et coll.
Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis - A double blind study.
Ann Intern Med 80 : 21-26; 1974

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

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