

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cyanokit 2,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idrossicobalamina. Dopo la ricostituzione con 100 ml di diluente, ogni ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di idrossicobalamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere cristallina di colore rosso scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'avvelenamento da cianuro accertato o presunto.

Cyanokit deve essere somministrato insieme ad appropriate misure di decontaminazione e di supporto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose iniziale

Cyanokit viene somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

Adulti: la dose iniziale di Cyanokit è di 5 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose iniziale di Cyanokit è di 70 mg/kg di peso corporeo, ma non deve superare i 5 g.

Peso corporeo in kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose iniziale in g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
in ml	14	28	56	84	112	140	168

Dose successiva

In funzione della gravità dell'avvelenamento e della risposta clinica (vedere paragrafo 4.4) può essere somministrata una seconda dose mediante infusione endovenosa. La velocità di infusione della seconda dose varia fra 15 minuti (per pazienti estremamente instabili) e 2 ore in funzione delle condizioni del paziente.

Adulti: la dose successiva di Cyanokit è di 5 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose successiva di Cyanokit è di 70 mg/kg di peso corporeo, ma non deve superare i 5 g.

Dose massima

Adulti: la dose massima raccomandata è di 10 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose massima raccomandata è di 140 mg/kg, ma non deve superare i 10 g.

Insufficienza renale ed epatica

Sebbene la sicurezza e l'efficacia dell'idrossicobalamina non siano state studiate nell'insufficienza renale ed epatica, Cyanokit viene somministrato come terapia d'emergenza soltanto in una situazione acuta pericolosa per la vita e non è necessario alcun adeguamento del dosaggio in questi pazienti.

Per le istruzioni relative alla preparazione e all'impiego, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento dell'avvelenamento da cianuro deve prevedere attenzione immediata alla pervietà delle vie aeree, ossigenazione e idratazione adeguate, supporto cardiovascolare e trattamento di attacchi convulsivi. Si raccomanda di valutare adeguate misure di decontaminazione in funzione della modalità di esposizione.

Cyanokit non sostituisce la terapia con ossigeno e non deve ritardare l'applicazione delle misure summenzionate.

All'inizio dell'intervento, la presenza e l'entità dell'avvelenamento da cianuro sono spesso sconosciute. Non esiste alcun test rapido ed ampiamente disponibile in grado di confermare la presenza di cianuro nel sangue. Le decisioni terapeutiche devono essere prese tenendo conto dell'anamnesi clinica e/o dei segnali e dei sintomi di intossicazione da cianuro.

L'avvelenamento da cianuro può essere causato dall'esposizione al fumo proveniente da incendi in spazi chiusi, inalazione, ingestione o esposizione dermica. Le fonti di avvelenamento da cianuro includono il cianuro di idrogeno e i relativi sali, le sostanze cianogeniche, fra cui le piante cianogenetiche, i nitrili alifatici o l'esposizione prolungata al nitroprussiato di sodio.

Segnali e sintomi di avvelenamento da cianuro

I segnali e i sintomi comuni di avvelenamento da cianuro includono: nausea, vomito, cefalea, stato mentale alterato (ad es. confusione, disorientamento), oppressione toracica, dispnea, tachipnea o iperpnea (precoce), bradipnea o apnea (tardiva), ipertensione (precoce) o ipotensione (tardiva), collasso cardiocircolatorio, attacchi convulsivi o coma, midriasi e concentrazione plasmatica del lattato > 8 mmol/l.

In situazioni che vedono coinvolte molte vittime, come ad esempio attacchi terroristici o catastrofi chimiche, i sintomi di panico, fra cui tachipnea e vomito, possono assomigliare ai segnali precoci di avvelenamento da cianuro. La presenza di uno stato mentale alterato (confusione e disorientamento) e/o di midriasi è indicativa di un effettivo avvelenamento da cianuro.

Inalazione di fumo

Non tutte le vittime da inalazione di fumo sono necessariamente interessate da avvelenamento da cianuro, ma possono presentare ustioni, traumi ed esposizione ad altre sostanze tossiche che aggravano il quadro clinico. Prima di somministrare Cyanokit si raccomanda di verificare che i soggetti interessati presentino effettivamente le seguenti condizioni:

- esposizione a fumo di incendio in un'area chiusa
- presenza di fuliggine attorno alla bocca, al naso e/o all'orofaringe
- stato mentale alterato.

In questo contesto, l'ipotensione e/o la concentrazione plasmatica del lattato ≥ 10 mmol/l (superiore a quella indicata sotto i segnali e i sintomi per il fatto che il monossido di carbonio favorisce l'acidemia lattica) sono altamente indicativi di avvelenamento da cianuro. In presenza dei sintomi summenzionati si raccomanda di non tardare il trattamento con Cyanokit per normalizzare la concentrazione plasmatica del lattato.

Reazioni di ipersensibilità

In caso di ipersensibilità nota all'idrossicobalamina o alla vitamina B₁₂ occorre valutare il rapporto rischi-benefici prima di somministrare Cyanokit, poiché possono verificarsi reazioni di ipersensibilità nei pazienti trattati con idrossicobalamina (vedere paragrafo 4.8).

Aumento della pressione sanguigna

Nei pazienti trattati con idrossicobalamina può verificarsi un aumento transitorio, generalmente asintomatico, della pressione sanguigna. L'aumento massimo della pressione sanguigna è stato riscontrato verso la fine dell'infusione.

Effetti sulle analisi di cianuro nel sangue

L'idrossicobalamina riduce la concentrazione di cianuro nel sangue. Sebbene la determinazione della concentrazione di cianuro nel sangue non sia necessaria e non debba ritardare il trattamento con idrossicobalamina, può essere utile per documentare l'avvelenamento da cianuro. Se è prevista una determinazione del livello ematico di cianuro, si raccomanda di prelevare il campione di sangue prima di iniziare il trattamento con Cyanokit.

Interferenza con la valutazione di ustioni

A causa del suo colore rosso intenso, l'idrossicobalamina può provocare una colorazione rossastra della pelle e quindi interferire con la valutazione di ustioni. Tuttavia, lesioni cutanee, edema e dolore sono sintomi altamente indicativi di scottature.

Interferenza con i test di laboratorio

A causa del suo colore rosso intenso, l'idrossicobalamina può interferire con la determinazione di parametri di laboratorio (ad es. chimica clinica, ematologia, coagulazione e parametri delle urine). Test *in vitro* indicano che l'entità e la durata dell'interferenza dipende da numerosi fattori, quali la dose di idrossicobalamina, l'analita, la concentrazione dell'analita, la metodologia, l'analizzatore, le concentrazioni di cobalamine-(III), fra cui la cianocobalamina, e in parte il tempo fra il prelievo del campione e la misurazione.

La tabella di seguito riportata, basata su studi *in vitro* e dati farmacocinetici ottenuti in volontari sani, descrive l'interferenza con i test di laboratorio che può essere osservata in seguito a somministrazione di una dose di 5 g di idrossicobalamina. Si prevede che l'interferenza a seguito di una dose di 10 g possa durare fino a 24 ore successive. L'entità e la durata dell'interferenza nei pazienti avvelenati da cianuro possono differire in funzione della gravità dell'intossicazione. I risultati possono variare considerevolmente da un analizzatore all'altro, pertanto è richiesta cautela nel riferire ed interpretare i risultati di laboratorio.

Interferenze dell'idrossicobalamina con i test di laboratorio, osservate *in vitro*

Parametro di laboratorio	Nessuna interferenza osservata	Aumento artificiale*	Riduzione artificiale*	Imprevedibile***	Durata della interferenza dopo una dose di 5 g
Chimica clinica	Calcio Sodio Potassio Cloruro Urea Gamma-glutamyl-transferasi (GGT)	Creatinina Bilirubina totale e coniugata** Trigliceridi Colesterolo Proteine totali Glucosio Albumina Fosfatasi alcalina	Alanina aminotransferasi (ALT) Amilasi	Fosfato Acido urico Aspartato aminotransferasi (AST) Creatina chinasi (CK) Creatinina chinasi isoenzima MB (CKMB) Lattato deidrogenasi (LDH)	24 ore ad eccezione della bilirubina (fino a 4 giorni)
Ematologia	Eritrociti Ematocrito Volume corpuscolare medio (MCV) Leucociti Linfociti Monociti Eosinofili Neutrofili Piastrine	Emoglobina (Hb) Emoglobina corpuscolare media (MCH) Concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC)			12-16 ore
Coagulazione				Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) Tempo di protrombina (PT), Quick o INR	24 ore

* Interferenza $\geq 10\%$ osservata su almeno un analizzatore

** Ridotta artificialmente utilizzando il metodo diazo

*** Risultati incoerenti

Analizzatori utilizzati: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM/Architect (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA[®] Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

L'idrossicobalamina può interferire con tutti i parametri colorimetrici delle urine. Gli effetti su questi test durano di norma 48 ore in seguito ad una dose di 5 g, ma possono persistere anche più a lungo. È richiesta cautela nell'interpretazione dei test colorimetrici delle urine finché persiste uno stato di cromaturia.

Uso concomitante con altri antidoti contro il cianuro

Non è stata stabilita la sicurezza di una somministrazione concomitante di Cyanokit con altri antidoti contro il cianuro (vedere paragrafo 6.2). Se si decide di somministrare un altro antidoto contro il cianuro in concomitanza con Cyanokit, questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente nella stessa linea endovenosa (vedere paragrafo 6.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per l'idrossicobalamina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, a causa delle condizioni che mettono in pericolo la vita e della mancanza di valide terapie alternative, l'idrossicobalamina può essere somministrata durante la gravidanza.

L'idrossicobalamina può essere escreta nel latte materno umano. Essendo somministrata in condizioni che mettono in pericolo la vita, l'idrossicobalamina non è controindicata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di studi clinici sono stati esposti a idrossicobalamina complessivamente 347 soggetti. Di questi 347 pazienti, 245 pazienti presentavano una presunta esposizione a cianuro all'epoca della somministrazione di idrossicobalamina. I restanti 102 pazienti erano volontari sani, che non erano stati esposti a cianuro all'epoca della somministrazione di idrossicobalamina.

La maggior parte dei pazienti mostra una colorazione rossastra reversibile della pelle e delle membrane mucose che può durare fino a 15 giorni dalla somministrazione di Cyanokit. Tutti i pazienti mostrano una colorazione rosso scura delle urine piuttosto marcata nei tre giorni successivi alla somministrazione. La colorazione delle urine può durare fino a 35 giorni dalla somministrazione di Cyanokit.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati in associazione all'uso di Cyanokit. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati, non è possibile formulare una stima della frequenza:

Esami diagnostici

Cyanokit può causare una colorazione rossastra del plasma che, a sua volta, può determinare un aumento o viceversa una riduzione artificiale dei livelli di alcuni parametri di laboratorio (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiache

Extrasistoli ventricolari. Nei pazienti avvelenati da cianuro è stato osservato un aumento della frequenza cardiaca.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Riduzione della percentuale di linfociti.

Patologie del sistema nervoso

Riduzione della memoria; vertigini.

Patologie dell'occhio

Gonfiore, irritazione, arrossamento.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Effusione pleurica, dispnea, oppressione alla gola, gola secca, sensazione di fastidio al torace.

Patologie gastrointestinali

Disturbi addominali, dispepsia, diarrea, vomito, nausea, disfagia.

Patologie renali e urinarie

Cromaturia (vedere sopra).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Colorazione rossastra reversibile della pelle e delle membrane mucose (vedere sopra). Esantemi pustolosi, che possono perdurare diverse settimane, interessando principalmente il viso e il collo.

Patologie vascolari

Aumento transitorio della pressione sanguigna, che si risolve di norma entro qualche ora; vampate di calore. Nei pazienti avvelenati da cianuro è stata osservata una riduzione della pressione sanguigna.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Cefalea; reazione nel sito di iniezione; edema periferico.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, fra cui edema angioneurotico, eruzione cutanea, orticaria e prurito.

Disturbi psichiatrici

Irrequietezza.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi fino a 15 g senza che siano state riferite reazioni avverse specifiche relative alla dose. Se si verificano casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere diretto alla gestione dei sintomi. L'emodialisi può essere efficace in tali circostanze, ma è indicata esclusivamente nel caso di tossicità significativa legata all'idrossicobalamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoto, codice ATC: V03AB33

Meccanismo d'azione

L'azione dell'idrossicobalamina nel trattamento dell'avvelenamento da cianuro si basa sulla sua capacità di legare strettamente gli ioni cianuro. Ogni molecola di idrossicobalamina si può legare ad uno ione cianuro sostituendo il gruppo idrossido legato allo ione cobalto trivalente in modo da formare cianocobalamina. La cianocobalamina è un composto stabile, non tossico, che viene escreto nelle urine.

Efficacia

Per questioni etiche non sono stati condotti studi controllati sull'efficacia nell'uomo.

- Farmacologia animale

L'efficacia dell'idrossicobalamina è stata esaminata in uno studio controllato in cani adulti avvelenati da cianuro. I cani sono stati avvelenati mediante somministrazione endovenosa di una dose letale di cianuro di potassio. Successivamente i cani sono stati trattati con 9 mg/ml di cloruro di sodio, 75 mg/kg oppure 150 mg/kg di idrossicobalamina, somministrati per via endovenosa in 7,5 minuti. Le dosi di 75 mg/kg e 150 mg/kg equivalgono all'incirca rispettivamente a 5 g e 10 g di idrossicobalamina nell'uomo, non solo sulla base del peso corporeo, ma anche della C_{max} dell'idrossicobalamina [cobalamine-(III) totali, vedere paragrafo 5.2].

La sopravvivenza dopo 4 ore e dopo 14 giorni è risultata significativamente maggiore nei gruppi di cani trattati con una dose di 75 mg/kg e 150 mg/kg di idrossicobalamina rispetto al gruppo di cani trattati solo con 9 mg/ml di cloruro di sodio:

Sopravvivenza dei cani avvelenati da cianuro

Parametro	Trattamento		
	Cloruro di sodio 9 mg/ml (N=17)	Idrossicobalamina	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Sopravvivenza dopo 4 ore, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Sopravvivenza dopo 14 giorni, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

L'istopatologia ha rivelato lesioni cerebrali coerenti con l'ipossia indotta da cianuro. L'incidenza delle lesioni cerebrali era significativamente inferiore nei cani trattati con 150 mg/kg di idrossicobalamina rispetto ai cani trattati con 75 mg/kg di idrossicobalamina o 9 mg/ml di cloruro di sodio.

Il rapido e completo recupero dell'emodinamica e, in secondo luogo, dei gas ematici, del pH e del lattato in seguito ad avvelenamento da cianuro ha probabilmente contribuito al miglior esito degli animali trattati con idrossicobalamina. L'idrossicobalamina ha ridotto le concentrazioni complessive di cianuro nel sangue da circa 120 nmol/ml a 30-40 nmol/ml entro la fine dell'infusione rispetto al valore di 70 nmol/ml raggiunto nel gruppo di cani trattati solo con 9 mg/ml di cloruro di sodio.

- Pazienti avvelenati da cianuro

Un totale di 245 pazienti con avvelenamento da cianuro presunto o accertato è stato incluso in studi clinici sull'efficacia dell'idrossicobalamina come antidoto. Nei 213 pazienti per i quali l'esito è noto, il tasso di sopravvivenza è stato del 58%. Degli 89 pazienti che sono morti, 63 erano stati trovati in stato iniziale di arresto cardiaco, il che ha suggerito che molti di questi pazienti avevano quasi certamente subito lesioni cerebrali irreparabili prima della somministrazione di idrossicobalamina. Fra i 144 pazienti non trovati in stato iniziale di arresto cardiaco e il cui esito è noto, 118 (82%) sono sopravvissuti. Inoltre, su 34 pazienti con concentrazioni di cianuro note superiori alla soglia letale ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) sono sopravvissuti in seguito a trattamento con idrossicobalamina. La somministrazione di idrossicobalamina è stata generalmente associata ad una normalizzazione della pressione arteriosa (pressione arteriosa sistolica $> 90 \text{ mmHg}$) in 17 pazienti su 21 (81%) che presentavano una pressione arteriosa bassa (pressione arteriosa sistolica > 0 e $\leq 90 \text{ mmHg}$) in seguito ad esposizione a cianuro. Laddove una valutazione neurologica prolungata è stata possibile (96 pazienti su 171 che presentavano sintomi neurologici prima della somministrazione di idrossicobalamina), 51 (53%) pazienti trattati con idrossicobalamina hanno mostrato miglioramenti o una ripresa completa.

- Anziani

Circa 50 vittime da cianuro, accertate o presunte, di età pari o superiore a 65 anni sono state trattate con idrossicobalamina nell'ambito di studi clinici. In generale, l'efficacia dell'idrossicobalamina in questi pazienti è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti più giovani.

- Pazienti pediatrici

La documentazione sull'efficacia è disponibile per 54 pazienti pediatrici. L'età media dei pazienti pediatrici era di circa sei anni e la dose media di idrossicobalamina circa 120 mg/kg di peso corporeo. Il tasso di sopravvivenza del 41% è dipeso in misura considerevole dalla situazione clinica. Dei 20 pazienti pediatrici senza stato iniziale di arresto cardiaco, 18 (90%) sono sopravvissuti, 4 dei quali con sequele. In generale, l'efficacia dell'idrossicobalamina nei pazienti pediatrici è risultata simile a quella riscontrata negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione endovenosa di Cyanokit si verifica un legame significativo con le proteine plasmatiche e i composti fisiologici a basso peso molecolare, per formare vari complessi cobalamina-(III) per sostituzione del gruppo idrossido. Le cobalamine-(III) a basso peso molecolare così formate, inclusa l'idrossicobalamina, sono denominate cobalamine-(III) libere; la somma delle cobalamine libere e delle cobalamine legate alle proteine viene identificata con il termine cobalamine-(III) totali. Per rispecchiare l'esposizione alla somma di tutti i derivati, è stata studiata la farmacocinetica delle cobalamine-(III) piuttosto che quella dell'idrossicobalamina, il che ha richiesto come unità di concentrazione $\mu\text{g eq/ml}$ (ovvero una cobalamina-(III) senza ligando specifico).

In seguito a somministrazione endovenosa di una singola dose di 2,5 fino a 10 g di Cyanokit in volontari sani è stata osservata una farmacocinetica proporzionale alla dose. I valori medi di C_{max} delle cobalamine-(III) libere e totali, pari rispettivamente a 113 e 579 $\mu\text{g eq/ml}$, sono stati determinati in seguito a somministrazione di una dose di 5 g di Cyanokit (la dose iniziale raccomandata). Analogamente, i valori medi di C_{max} delle cobalamine-(III) libere e totali, pari rispettivamente a 197 e 995 $\mu\text{g eq/ml}$, sono stati determinati in seguito a somministrazione di una dose di 10 g di Cyanokit. L'emivita media prevalente delle cobalamine-(III) libere e delle cobalamine-(III) totali è stata di circa 26-31 ore al dosaggio di 5 e 10 g.

La quantità totale media di cobalamine-(III) escrete nelle urine durante il periodo di studio di 72 ore è stata del 60% circa per una dose di 5 g e del 50% circa per una dose di 10 g di Cyanokit. Complessivamente l'escrezione urinaria totale è risultata pari ad almeno il 60-70% della dose somministrata. La maggior parte dell'escrezione urinaria si è verificata durante le prime 24 ore, ma la colorazione rossastra delle urine è stata osservata fino a 35 giorni successivi l'infusione endovenosa.

Effettuando una normalizzazione per peso corporeo, i soggetti di sesso maschile o femminile non hanno mostrato differenze significative nei parametri farmacocinetici del plasma e delle urine per quanto riguarda le cobalamine-(III) libere e totali in seguito a somministrazione di 5 g o 10 g di Cyanokit.

Nei pazienti avvelenati da cianuro si prevede che l'idrossicobalamina si leghi al cianuro per formare cianocobalamina, che viene escreta nelle urine. La farmacocinetica delle cobalamine-(III) totali in questa popolazione può essere influenzata dal carico di cianuro nell'organismo, poiché è stato riferito che la cianocobalamina presenta un'emivita 2-3 volte inferiore a quella delle cobalamine-(III) totali in volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In conigli anestetizzati l'idrossicobalamina ha esercitato effetti emodinamici (aumento della pressione sanguigna arteriosa media e della resistenza periferica totale, riduzione della gittata cardiaca) correlati alla sua proprietà di scavenging dell'ossido nitrico.

Non sono stati identificati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità e gonotossicità a dosi singole e ripetute. È stato riscontrato che il fegato e i reni sono i principali organi bersaglio. Tuttavia, tali riscontri sono stati osservati a livelli di esposizione ritenuti superiori a quelli di massima esposizione per l'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. In particolare, è stata osservata fibrosi epatica nei cani in seguito a somministrazione di idrossicobalamina per 4 settimane ad un dosaggio di 300 mg/kg. È improbabile la rilevanza di questi risultati per l'uomo, poiché non è emersa da studi a breve termine condotti con l'idrossicobalamina.

Sono disponibili solo dati limitati sullo sviluppo embrio-fetale, che non consentono una valutazione dell'impatto di dosi endovenose elevate di idrossicobalamina sullo sviluppo embrio-fetale. Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile e femminile e sullo sviluppo peri- e postnatale. Non è stato valutato il potenziale cancerogeno dell'idrossicobalamina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

È stata osservata un'incompatibilità fisica (formazione di particelle) quando l'idrossicobalamina viene miscelata in soluzione con i seguenti medicinali: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanyl, nitroglicerina, pentobarbitale, sodio fenitoina, propofol e tiopental. È stata osservata un'incompatibilità chimica con il sodio tiosolfato e il sodio nitrito; inoltre è stata riportata un'incompatibilità chimica anche con l'acido ascorbico. Di conseguenza, questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente con l'idrossicobalamina nella stessa linea endovenosa.

La somministrazione simultanea di idrossicobalamina ed emoderivati (sangue intero, concentrato di globuli rossi, pool di piastrine e plasma fresco congelato) nella stessa linea endovenosa non è raccomandata (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni di utilizzo per la soluzione ricostituita è stata dimostrata per 6 ore a temperatura compresa fra 2°C e 40°C.

Dal punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente. In caso contrario, i tempi e le modalità di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere di norma superiori a 6 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per l'uso ambulatoriale, Cyanokit può essere esposto per brevi periodi ad oscillazioni di temperatura legate al trasporto comune (per 15 giorni a temperature comprese fra 5°C e 40°C), al trasporto in zone desertiche (per 4 giorni a temperature comprese fra 5°C e 60°C) e a cicli di congelamento/scongelo (per 15 giorni a temperature comprese fra -20°C e 40°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore tipo II da 250 ml, chiuso con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura in alluminio con coperchio in plastica. Ogni flaconcino contiene 2,5 g di polvere per soluzione per infusione.

Ogni cartone contiene due flaconcini di vetro (ogni flaconcino di vetro confezionato in una scatola di cartone), due dispositivi sterili di trasferimento, un set sterile per infusione endovenosa e un catetere corto sterile per la somministrazione pediatrica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 100 ml di diluente utilizzando il dispositivo di trasferimento sterile fornito in dotazione. Il diluente raccomandato è una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Solo se non è disponibile una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), si può altresì utilizzare una soluzione Ringer Lattato o glucosio al 5%.

Il flaconcino di Cyanokit deve essere capovolto o rovesciato per almeno 30 secondi in modo da miscelare la soluzione. Il flaconcino non deve essere agitato per evitare la formazione di schiuma e rendere più difficile il controllo della ricostituzione. Poiché la soluzione ricostituita è di colore rosso scuro, alcune particelle insolubili possono non essere riconoscibili. Utilizzare il set per infusione endovenosa in dotazione con il kit, in quanto contiene un filtro appropriato e riempirlo con la soluzione ricostituita. Se necessario, ripetere questa procedura con il secondo flaconcino.

Se vengono somministrati contemporaneamente emoderivati (sangue intero, concentrato di globuli rossi, pool di piastrine e plasma fresco congelato) e idrossicobalamina, si consiglia l'uso di linee endovenose separate (preferibilmente su estremità controlaterali) (vedere paragrafo 6.2).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Merck Santé s.a.s.
Centre de production de Semoy
2, rue du Pressoir Vert
FR-45400 Semoy
Francia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire, come descritto nella versione 3.0 inclusa nel modulo 1.8.1 della domanda per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, la presenza e il funzionamento del sistema di farmacovigilanza prima e durante la commercializzazione del prodotto.

Piano di gestione del rischio

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a condurre gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza come descritto in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza, in accordo con la versione 4.0 del Piano di Gestione del Rischio (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel modulo 1.8.2 della domanda per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e con ogni successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP.

Come per le linee guida del CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere inviato unitamente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

In aggiunta, deve essere inviato un RMP aggiornato:

- al ricevimento di nuove informazioni che possano avere un impatto sulle attuali specifiche di sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di riduzione del rischio (*Risk minimisation*)
- entro 60 giorni da una scadenza importante (Farmacovigilanza o riduzione del rischio)
- su richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cyanokit 2,5 g polvere per soluzione per infusione
Idrossicobalamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idrossicobalamina. Dopo la ricostituzione con 100 ml di diluente, ogni ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di idrossicobalamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Due flaconcini, ciascuno contenente 2,5 g di polvere per soluzione per infusione.
Due dispositivi di trasferimento.
Un set per infusione endovenosa.
Un catetere corto per la somministrazione a pazienti pediatrici.

Questo kit non contiene diluente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Leggere il foglio illustrativo per le condizioni di conservazione per uso ambulatoriale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cyanokit 2,5 g polvere per soluzione per infusione
Idrossicobalamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idrossicobalamina. Dopo la ricostituzione con 100 ml di diluente, ogni ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di idrossicobalamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un flaconcino contenente 2,5 g di polvere per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cyanokit 2,5 g polvere per soluzione per infusione
Idrossicobalamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idrossicobalamina. Dopo la ricostituzione con 100 ml di diluente, ogni ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di idrossicobalamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione contenente 2,5 g di idrossicobalamina.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

ETICHETTE INFORMATIVE AD USO DEI PROFESSIONISTI MEDICI O DEGLI OPERATORI SANITARI

“Da attaccare alla cartella clinica del paziente:

A questo paziente è stato somministrato Cyanokit.

Cyanokit può interferire con la valutazione di ustioni (colorazione rossastra della pelle) e con i test di laboratorio (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).”

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cyanokit 2,5 g polvere per soluzione per infusione idrossicobalamina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cyanokit e a che cosa serve
2. Prima di usare Cyanokit
3. Come usare Cyanokit
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cyanokit
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CYANOKIT E A CHE COSA SERVE

Cyanokit è un antidoto per il trattamento dell'avvelenamento da cianuro accertato o presunto. Cyanokit deve essere somministrato insieme ad appropriate misure di decontaminazione e di supporto.

Il cianuro è un agente chimico altamente velenoso. L'avvelenamento da cianuro può essere causato dall'esposizione al fumo proveniente da incendi in ambienti domestici o industriali, dalla respirazione o ingestione di cianuro, oppure dal contatto con cianuro sulla pelle.

2. PRIMA DI USARE CYANOKIT

Faccia particolare attenzione con Cyanokit

Informi il medico o altri operatori sanitari

- se è allergico all'idrossicobalamina o alla vitamina B₁₂. Essi dovranno tenerne conto prima di sottoporla al trattamento con Cyanokit.
- che lei è stato trattato con Cyanokit se deve sottoporsi ad analisi del sangue o delle urine. Cyanokit può modificare gli esiti di questi test.

Uso di Cyanokit con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Informazioni dettagliate per il medico o altri operatori sanitari sulla somministrazione simultanea di Cyanokit con altri medicinali sono riportate al termine del presente foglio illustrativo (vedere 'Istruzioni per l'impiego').

Gravidanza e allattamento

Questo medicinale è un trattamento d'emergenza. Può essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Cyanokit influenzi la capacità di guidare o di usare macchinari.

3. COME USARE CYANOKIT

Cyanokit le verrà somministrato per infusione in vena. Potrebbe ricevere una o due infusioni.

La prima infusione di Cyanokit le verrà somministrata nei primi 15 minuti. Se necessitasse di una seconda infusione, questa avrà una durata compresa fra 15 minuti e 2 ore. Questo dipende dalla gravità dell'avvelenamento.

Istruzioni dettagliate per il medico o altri operatori sanitari su come preparare l'infusione di Cyanokit e come stabilire la dose sono riportate al termine del presente foglio illustrativo (vedere 'Istruzioni per l'impiego').

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Cyanokit, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cyanokit può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Si possono prevedere i seguenti effetti indesiderati:

la maggior parte dei pazienti presenta una colorazione rossastra reversibile della pelle e del rivestimento delle cavità corporee (membrane mucose), che può durare fino a 15 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit. Tutti i pazienti presentano una colorazione rosso scura delle urine piuttosto marcata nei primi tre giorni successivi alla somministrazione. La colorazione delle urine può durare fino a 35 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit.

Allergia (ipersensibilità)

Informi **immediatamente** il medico se nota i seguenti sintomi durante o dopo questo trattamento:

- gonfiore a occhi, labbra, lingua, gola o mani
- difficoltà respiratoria, raucedine, difficoltà nel parlare
- rossore cutaneo, orticaria o prurito.

Tali effetti indesiderati possono essere gravi e richiedono un'attenzione immediata.

Problemi di cuore e pressione sanguigna

- sintomi come mal di testa o vertigini, in quanto possono essere dovuti ad un aumento della pressione sanguigna. Questo aumento della pressione sanguigna si verifica soprattutto al termine del trattamento e in genere si stabilizza entro qualche ora
- battito cardiaco irregolare
- arrossamento del viso (vampate di calore).

Nei pazienti con avvelenamento da cianuro sono stati osservati anche una riduzione della pressione sanguigna e battito cardiaco accelerato.

Problemi respiratori e al petto

- liquido nel torace (effusione pleurica)
- difficoltà respiratorie
- sensazione di oppressione alla gola
- gola secca
- sensazione di fastidio al torace.

Problemi gastrointestinali (digestivi)

- disturbi allo stomaco
- indigestione
- diarrea
- nausea
- vomito
- difficoltà nel deglutire.

Problemi agli occhi

- gonfiore, irritazione, arrossamento.

Reazioni cutanee

- lesioni simili a vesciche sulla pelle (esantemi pustolosi). Queste possono durare diverse settimane, interessando principalmente viso e collo.
- infiammazione della parte del corpo in cui è stata praticata l'infusione del medicinale.

Altri effetti indesiderati

- irrequietezza
- problemi di memoria
- vertigini
- mal di testa
- gonfiore alle caviglie
- alterazioni dei risultati delle analisi del sangue per determinati tipi di globuli bianchi (linfociti)
- plasma colorato, che può causare un aumento o una riduzione artificiale dei livelli di alcuni parametri di laboratorio.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CYANOKIT

Tenere Cyanokit fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cyanokit dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino, sulla scatola e sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per l'uso ambulatoriale, Cyanokit può essere esposto per brevi periodi ad oscillazioni di temperatura legate a

- trasporto comune (per 15 giorni a temperature comprese fra 5°C e 40°C)
- trasporto in zone desertiche (per 4 giorni a temperature comprese fra 5°C e 60°C) e
- cicli di congelamento/scongelo (per 15 giorni a temperature comprese fra -20°C e 40°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere 'Istruzioni per l'impiego' al termine del presente foglio illustrativo.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cyanokit:

- Il principio attivo è l'idrossicobalamina. Ogni flaconcino contiene 2,5 g di polvere per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione con 100 ml di diluente, ogni ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di idrossicobalamina.
- L'eccipiente è l'acido cloridrico.

Descrizione dell'aspetto di Cyanokit e contenuto della confezione

Cyanokit polvere per soluzione per infusione è una polvere cristallina di colore rosso scuro, fornita in un flaconcino di vetro chiuso con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura in alluminio con coperchio in plastica.

Ogni cartone contiene due flaconcini di vetro (ogni flaconcino di vetro confezionato in una scatola di cartone), due dispositivi sterili di trasferimento, un set sterile per infusione endovenosa e un catetere corto sterile per la somministrazione pediatrica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
69379 Lyon Cedex 08
Francia

Produttore

Merck Santé s.a.s. / SEMOY
2, rue du Pressoir Vert
45400 Semoy
Francia

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego

Il trattamento dell'avvelenamento da cianuro deve prevedere attenzione immediata alla pervietà delle vie aeree, ossigenazione e idratazione adeguate, supporto cardiovascolare e trattamento di attacchi convulsivi. Si raccomanda di valutare adeguate misure di decontaminazione in funzione della modalità di esposizione.

Cyanokit non sostituisce la terapia con ossigeno e non deve ritardare l'applicazione delle misure summenzionate.

All'inizio dell'intervento, la presenza e l'entità dell'avvelenamento da cianuro sono spesso sconosciute. Non esiste alcun test rapido ed ampiamente disponibile in grado di confermare la presenza di cianuro nel sangue. Tuttavia, se è prevista una determinazione del livello ematico di cianuro, si raccomanda di prelevare il campione di sangue prima di iniziare il trattamento con

Cyanokit. Le decisioni terapeutiche devono essere prese tenendo conto dell'anamnesi clinica e/o dei segnali e dei sintomi di intossicazione da cianuro. In caso di sospetto clinico di avvelenamento da cianuro, si raccomanda vivamente di somministrare immediatamente Cyanokit.

Preparazione di Cyanokit

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con **100 ml di diluente** utilizzando il dispositivo di trasferimento sterile fornito in dotazione. Il diluente raccomandato è una **soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)**. Solo se non è disponibile una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), si può altresì utilizzare una soluzione Ringer Lattato o glucosio al 5%.

Il flaconcino di Cyanokit deve essere capovolto o rovesciato per almeno 30 secondi in modo da miscelare la soluzione. Il flaconcino non deve essere agitato per evitare la formazione di schiuma e rendere più difficile il controllo della ricostituzione. Poiché la soluzione ricostituita è di colore rosso scuro, alcune particelle insolubili possono non essere riconoscibili. Utilizzare il set per infusione endovenosa in dotazione con il kit, in quanto contiene un filtro appropriato e riempirlo con la soluzione ricostituita. Se necessario, ripetere questa procedura con il secondo flaconcino.

Dose iniziale

Cyanokit viene somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

Adulti: la dose iniziale di Cyanokit è di 5 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose iniziale di Cyanokit è di 70 mg/kg di peso corporeo, ma non deve superare i 5 g.

Peso corporeo in kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose iniziale in g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
in ml	14	28	56	84	112	140	168

Dose successiva

In funzione della gravità dell'avvelenamento e della risposta clinica può essere somministrata una seconda dose mediante infusione endovenosa. La velocità di infusione della seconda dose varia fra 15 minuti (per pazienti estremamente instabili) e 2 ore in funzione delle condizioni del paziente.

Adulti: la dose successiva di Cyanokit è di 5 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose successiva di Cyanokit è di 70 mg/kg di peso corporeo, ma non deve superare i 5 g.

Dose massima

Adulti: la dose massima raccomandata è di 10 g.

Pazienti pediatrici: da infanti ad adolescenti, la dose massima raccomandata è di 140 mg/kg, ma non deve superare i 10 g.

Insufficienza renale ed epatica

Non è necessario alcun adeguamento del dosaggio in questi pazienti.

Somministrazione simultanea di Cyanokit e di altri medicinali

Cyanokit non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), una soluzione Ringer Lattato, o glucosio al 5%.

Se vengono somministrati contemporaneamente emoderivati (sangue intero, concentrato di globuli rossi, pool di piastrine e plasma fresco congelato) e idrossicobalamina, si consiglia l'uso di linee endovenose separate (preferibilmente su estremità controlaterali) (vedere paragrafo 6.2).

Uso concomitante con altri antidoti contro il cianuro: è stata osservata un'incompatibilità chimica con il sodio tiosolfato e il sodio nitrito. Se si decide di somministrare un altro antidoto contro il cianuro in concomitanza con Cyanokit, questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente nella stessa linea endovenosa.

Stabilità d'uso della soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni di utilizzo per la soluzione ricostituita è stata dimostrata per 6 ore a temperatura compresa fra 2°C e 40°C.

Dal punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente. In caso contrario, i tempi e le modalità di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere di norma superiori a 6 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.