

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 in tutte le fasce d'età.

Cyanokit deve essere somministrato insieme ad appropriate misure di decontaminazione e di supporto (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

Adulti: la dose iniziale di Cyanokit è di 5 g (2 x 100 mL).

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), 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.

Adulti: la dose successiva di Cyanokit è di 5 g (2 x 100 mL).

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), 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 totale massima raccomandata è di 10 g.

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), la dose totale 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 della dose in questi pazienti.

Modo di somministrazione

La dose iniziale di Cyanokit viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

La velocità di infusione endovenosa della seconda dose varia tra 15 minuti (per pazienti estremamente instabili) e 2 ore, in funzione delle condizioni del paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 il trattamento con Cyanokit non deve essere ritardato per normalizzare la concentrazione plasmatica del lattato.

Reazioni di ipersensibilità

In caso di ipersensibilità nota all'idrossicobalamina o alla vitamina B₁₂ deve essere valutato il rapporto rischio-beneficio prima di somministrare Cyanokit, poiché possono verificarsi reazioni di ipersensibilità nei pazienti trattati con idrossicobalamina (vedere paragrafo 4.8).

Patologie renali

È stata osservata la presenza di cristalli di ossalato in volontari sani a cui era stata somministrata idrossicobalamina. In pazienti trattati con idrossicobalamina a seguito di un avvelenamento noto o sospetto da cianuro, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, compromissione renale e presenza di cristalli di ossalato di calcio nelle urine. In alcuni casi si è resa necessaria l'emodialisi per ottenere un recupero (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, preventivamente, dopo la somministrazione di Cyanokit bisogna effettuare un monitoraggio regolare della funzionalità renale (compresa azotemia e creatinina sierica) fino a 7 giorni dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco.

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 (vedere paragrafo 4.8).

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 ustioni.

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) Creatina 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.

Interferenze con l'emodialisi

A causa del suo colore rosso scuro, l'idrossicobalamina può provocare lo spegnimento delle apparecchiature per emodialisi a seguito dell'errato rilevamento di una "fuoriuscita di sangue". Questa evenienza deve essere tenuta in considerazione prima di iniziare l'emodialisi nei pazienti trattati con idrossicobalamina.

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 d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti teratogeni in seguito a esposizione quotidiana per l'intera durata dell'organogenesi (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'idrossicobalamina in donne in gravidanza e il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Tuttavia, in considerazione

- del fatto che non devono essere somministrate più di due iniezioni di idrossicobalamina,
- delle condizioni che possono mettere in pericolo la vita,
- della mancanza di terapie alternative,

l'idrossicobalamina può essere somministrata durante la gravidanza.

In caso di gravidanza nota al momento del trattamento con Cyanokit o qualora dopo il trattamento con Cyanokit si venga a conoscenza di una gravidanza in atto, gli operatori sanitari devono segnalare tempestivamente l'avvenuta esposizione durante la gravidanza al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e/o alle autorità sanitarie e seguire con attenzione la gravidanza e il suo esito.

Allattamento

Essendo somministrata in condizioni che mettono in pericolo la vita, l'idrossicobalamina non è controindicata durante l'allattamento. In assenza di dati sui lattanti, si raccomanda l'interruzione dell'allattamento dopo la somministrazione di Cyanokit.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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.

Elenco delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse in associazione all'uso di Cyanokit. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati, non è possibile formulare una stima della frequenza:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Riduzione della percentuale di linfociti.

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi psichiatrici

Irrequietezza.

Patologie del sistema nervoso

Riduzione della memoria; vertigini.

Patologie dell'occhio

Gonfiore, irritazione, arrossamento.

Patologie cardiache

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

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 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 della cute e del tessuto sottocutaneo

Colorazione rossastra reversibile della pelle e delle membrane mucose: la maggior parte dei pazienti manifesterà questa condizione fino a 15 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit. Esantemi pustolosi, che possono perdurare diverse settimane, interessando principalmente il viso e il collo.

Patologie renali e urinarie

- Insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, compromissione renale e presenza di cristalli di ossalato di calcio nelle urine (vedere paragrafo 4.4).
- Cromaturia: durante i primi tre giorni successivi alla somministrazione, tutti i pazienti manifesteranno una colorazione rosso scuro delle urine abbastanza marcata. La colorazione delle urine può durare fino a 35 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Cefalea; reazione nel sito di iniezione; edema periferico.

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 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati limitati sui bambini (da 0 a 18 anni) trattati con idrossicobalamina non hanno evidenziato differenze nel profilo di sicurezza dell'idrossicobalamina tra gli adulti e i bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

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. Tuttavia, a causa del colore rosso scuro, l'idrossicobalamina può interferire con il funzionamento delle apparecchiature per emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoti, 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.

- Popolazione pediatrica

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 a dosi singole e ripetute e genotossicità. 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 esposizione umana massima, il che depone per 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.

A livelli di dose di 150 mg/kg e superiori, somministrati quotidianamente per l'intera durata dell'organogenesi, è stata osservata tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio, comprendente teratogenicità. La dose di 150 mg/kg corrisponde all'incirca alla dose massima raccomandata nell'uomo.

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 (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

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

È stata osservata un'incompatibilità fisica (formazione di particelle) quando la soluzione ricostituita di idrossicobalamina viene miscelata con i seguenti medicinali: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanyl, nitroglicerina, pentobarbitale, sodio fenitoina, propofol e tiopental.

È stata osservata un'incompatibilità chimica quando la soluzione ricostituita di idrossicobalamina viene miscelata con i seguenti medicinali: epinefrina, lidocaina cloridrato, adenosina, atropina, midazolam, ketamina, succinilcolina cloruro, amiodarone cloridrato, sodio bicarbonato, sodio tiosolfato, sodio nitrito; inoltre è stata riportata un'incompatibilità chimica anche con l'acido ascorbico. Di conseguenza, questi medicinali e altri medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente con l'idrossicobalamina nella stessa linea endovenosa.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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). Se queste condizioni temporanee di conservazione sono state superate, il medicinale deve essere smaltito.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni di utilizzo per la soluzione ricostituita con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) 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 le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione 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 confezione contiene due flaconcini (ogni flaconcino 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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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 utilizzare una soluzione Ringer Lattato o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (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 poiché lo scuotimento può causare 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. Per somministrare la soluzione ricostituita deve essere utilizzato il set per infusione endovenosa in dotazione con il kit, in quanto contiene un filtro appropriato. Se necessario, ripetere questa procedura con il secondo flaconcino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgio

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

EU/1/07/420/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2007

Data del rinnovo più recente: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cyanokit 5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il flaconcino contiene 5 g di idrossicobalamina.

Dopo la ricostituzione con 200 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 in tutte le fasce d'età.

Cyanokit deve essere somministrato insieme ad appropriate misure di decontaminazione e di supporto (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

Adulti: la dose iniziale di Cyanokit è di 5 g (200 mL, volume totale di soluzione ricostituita).

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), 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.

Adulti: la dose successiva di Cyanokit è di 5 g (200 mL, volume totale di soluzione ricostituita).

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), 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 totale massima raccomandata è di 10 g.

Popolazione pediatrica: da lattanti ad adolescenti (da 0 a 18 anni), la dose totale 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 della dose in questi pazienti.

Modo di somministrazione

La dose iniziale di Cyanokit viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

La velocità di infusione endovenosa della seconda dose varia tra 15 minuti (per pazienti estremamente instabili) e 2 ore, in funzione delle condizioni del paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 il trattamento con Cyanokit non deve essere ritardato per normalizzare la concentrazione plasmatica del lattato.

Reazioni di ipersensibilità

In caso di ipersensibilità nota all'idrossicobalamina o alla vitamina B₁₂ deve essere valutato il rapporto rischio-beneficio prima di somministrare Cyanokit, poiché possono verificarsi reazioni di ipersensibilità nei pazienti trattati con idrossicobalamina (vedere paragrafo 4.8).

Patologie renali

È stata osservata la presenza di cristalli di ossalato in volontari sani a cui era stata somministrata idrossicobalamina. In pazienti trattati con idrossicobalamina a seguito di un avvelenamento noto o sospetto da cianuro, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, compromissione renale e presenza di cristalli di ossalato di calcio nelle urine. In alcuni casi si è resa necessaria l'emodialisi per ottenere un recupero (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, preventivamente, dopo la somministrazione di Cyanokit bisogna effettuare un monitoraggio regolare della funzionalità renale (compresa azotemia e creatinina sierica) fino a 7 giorni dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco.

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 (vedere paragrafo 4.8).

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 ustioni.

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) Creatina 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.

Interferenze con l'emodialisi

A causa del suo colore rosso scuro, l'idrossicobalamina può provocare lo spegnimento delle apparecchiature per emodialisi a seguito dell'errato rilevamento di una "fuoriuscita di sangue". Questa evenienza deve essere tenuta in considerazione prima di iniziare l'emodialisi nei pazienti trattati con idrossicobalamina.

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 d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti teratogeni in seguito a esposizione quotidiana per l'intera durata dell'organogenesi (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'idrossicobalamina in donne in gravidanza e il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Tuttavia, in considerazione

- del fatto che non devono essere somministrate più di due iniezioni di idrossicobalamina,
- delle condizioni che possono mettere in pericolo la vita,
- della mancanza di terapie alternative,

l'idrossicobalamina può essere somministrata durante la gravidanza.

In caso di gravidanza nota al momento del trattamento con Cyanokit o qualora dopo il trattamento con Cyanokit si venga a conoscenza di una gravidanza in atto, gli operatori sanitari devono segnalare tempestivamente l'avvenuta esposizione durante la gravidanza al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e/o alle autorità sanitarie e seguire con attenzione la gravidanza e il suo esito.

Allattamento

Essendo somministrata in condizioni che mettono in pericolo la vita, l'idrossicobalamina non è controindicata durante l'allattamento. In assenza di dati sui lattanti, si raccomanda l'interruzione dell'allattamento dopo la somministrazione di Cyanokit.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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.

Elenco delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse in associazione all'uso di Cyanokit. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati, non è possibile formulare una stima della frequenza:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Riduzione della percentuale di linfociti.

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi psichiatrici

Irrequietezza.

Patologie del sistema nervoso

Riduzione della memoria; vertigini.

Patologie dell'occhio

Gonfiore, irritazione, arrossamento.

Patologie cardiache

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

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 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 della cute e del tessuto sottocutaneo

Colorazione rossastra reversibile della pelle e delle membrane mucose: la maggior parte dei pazienti manifesterà questa condizione fino a 15 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit. Esantemi pustolosi, che possono perdurare diverse settimane, interessando principalmente il viso e il collo.

Patologie renali e urinarie

- Insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta, compromissione renale e presenza di cristalli di ossalato di calcio nelle urine (vedere paragrafo 4.4).
- Cromaturia: durante i primi tre giorni successivi alla somministrazione, tutti i pazienti manifesteranno una colorazione rosso scuro delle urine abbastanza marcata. La colorazione delle urine può durare fino a 35 giorni dopo la somministrazione di Cyanokit (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Cefalea; reazione nel sito di iniezione; edema periferico.

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 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati limitati sui bambini (da 0 a 18 anni) trattati con idrossicobalamina non hanno evidenziato differenze nel profilo di sicurezza dell'idrossicobalamina tra gli adulti e i bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

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. Tuttavia, a causa del colore rosso scuro, l'idrossicobalamina può interferire con il funzionamento delle apparecchiature per emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoti, 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.

- Popolazione pediatrica

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 a dosi singole e ripetute e genotossicità. 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 esposizione umana massima, il che depone per 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.

A livelli di dose di 150 mg/kg e superiori, somministrati quotidianamente per l'intera durata dell'organogenesi, è stata osservata tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio, comprendente teratogenicità. La dose di 150 mg/kg corrisponde all'incirca alla dose massima raccomandata nell'uomo.

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 (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

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

È stata osservata un'incompatibilità fisica (formazione di particelle) quando la soluzione ricostituita di idrossicobalamina viene miscelata con i seguenti medicinali: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanyl, nitroglicerina, pentobarbitale, sodio fenitoina, propofol e tiopental.

È stata osservata un'incompatibilità chimica quando la soluzione ricostituita di idrossicobalamina viene miscelata con i seguenti medicinali: epinefrina, lidocaina cloridrato, adenosina, atropina, midazolam, ketamina, succinilcolina cloruro, amiodarone cloridrato, sodio bicarbonato, sodio tiosolfato, sodio nitrito; inoltre è stata riportata un'incompatibilità chimica anche con l'acido ascorbico. Di conseguenza, questi medicinali e altri medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente con l'idrossicobalamina nella stessa linea endovenosa.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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). Se queste condizioni temporanee di conservazione sono state superate, il medicinale deve essere smaltito.