

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 2.5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin.

Wara r-rikostituzzjoni b' 100 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab kristallin aħmar skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' avvelenament magħruf jew suspettat b' cyanide fil-meded kollha ta' età.

Cyanokit għandu jingħata flimkien ma' mizuri adegwati ta' dekontaminazzjoni u support (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Doża inizjali

Adulti: Id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 5 g (2 x 100 mL).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Piż tal-ġisem f' kg	5	10	20	30	40	50	60
Doża inizjali fi g	0.35	0.70	1.40	2.10	2.80	3.50	4.20
f' mL	14	28	56	84	112	140	168

Doża sussegwenti

Skond is-serjeta' ta' l-avvelenament u r-rispons kliniku (ara sezzjoni 4.4), tista' tingħata t-tieni doża.

Adulti: Id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 5 g (2 x 100 mL).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Doża massima

Adulti: Id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 10 g.

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 140 mg/kg, u ma taqbiżx 10 g.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Għalkemm is-sigurtà u l-effikaċja ta' hydroxocobalamin ma kinux studjati f'indebolimenti tal-kliewi u tal-fwied, Cyanokit jingħata bħala terapija ta' emergenza f'sitwazzjoni akuta u ta' periklu għall-ħajja biss, u l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'dawn il-pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża inizjali ta' Cyanokit tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 15-il minuta.

Ir-rata ta' l-infużjoni ġol-vini għat-tieni doża tvarja minn 15-il minuta (għal pazjenti li huma estremament instabbli) sa sagħtejn, skond il-kundizzjoni tal-pazjent.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Xejn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-trattament ta' avvelenament b'cyanide jrid jinkludi attenzjoni immedjata għall-ftuh tal-passaġġ tan-nifs, ossiġinazzjoni u idratazzjoni adegwati, sapport kardjovaskulari u l-immaniġġjar tal-puplesiji. Trid tingħata konsiderazzjoni għal miżuri ta' dekontaminazzjoni bbażati fuq ir-rotta ta' l-espożizzjoni.

Cyanokit ma jissostitwixxi it-terapija bl-ossigenu u ma jridx jittardja t-thejjija tal-miżuri msemmija hawn fuq.

Il-preżenza u l-grad ta' avvelenament b'cyanide ta' spiss ma jkunux magħrufa inizjalment. M'hemm l-ebda test li hu komunement disponibbli, mgħaġġel u li jikkonferma l-preżenza ta' cyanide fid-dem. Id-deċiżjonijiet dwar it-trattament jridu jsiru abbażi ta' l-istorja klinika u/jew sinjali u sintomi ta' intossikazzjoni ta' cyanide.

L-avvelenament b'cyanide jista' jkun ikkawżat minn espożizzjoni għal duhhan minn nar fi spazji magħluqa, ġbid man-nifs, bliġh jew espożizzjoni dermal. Sorsi ta' avvelenament b'cyanide jinkludu hydrogen cyanide u l-imliehi tiegħu, cyanogens, li jinkludu pjanti ċijanogeniċi, aliphatic nitriles, jew espożizzjoni fit-tul għal sodium nitroprusside.

Sinjali u sintomi ta' avvelenament b'cyanide

Sinjali komuni u sintomi ta' avvelenament b'cyanide jinkludu: nawsja, rimettar, uġiġh ta' ras, stat mentali mibdul (eż. konfużjoni, diżorjentament), tagħfis fis-sider, qtuġh ta' nifs, takipnea jew iperpnea (bikrija), bradipnea jew apnea (tardiva), pressjoni għolja (bikrija) jew pressjoni baxxa (tardiva), kollass kardjovaskulari, puplesiji jew koma, midrijasi, u konċentrazzjoni ta' plażma lactate ta' > 8 mmol/L.

F'każ ta' hafna vittmi, bħal xi attakk terroristiku jew diżastru kimiku, sintomi ta' paniku li jinkludu takipnea u rimettar jistgħu jimitaw lis-sinjali bikrija ta' avvelenament b'cyanide. Il-preżenza ta' stat mentali mibdul (konfużjoni u diżorjentament) u/jew midrijasi, hija indikattiva ta' avvelenament reali b'cyanide.

Duhhan li jingibed man-nifs

Mhux il-vittmi kollha tad-duhhan li jingibed man-nifs necessarjament ser ikunu avvelenati b'cyanide, izda dawn jista' jkollhom hruq, trawma u espożizzjoni għal sustanzi tossiċi addizzjonali li jaggravaw il-kwadru kliniku. Qabel ma jinghata Cyanokit, hu rakkomandat li l-persuni affettwati jiġu ċċekkjati għal preżenza ta' dawn li ġejjin:

- espożizzjoni għal duhhan li jkun ġej minn nar f'żona magħluqa
- ġmied preżenti madwar il-ħalq, imnieher u/jew l-orofaringi
- stat mentali mibdul

F'dan l-isfond, ipotensjoni u/jew konċentrazzjoni ta' plazma lactate ta' ≥ 10 mmol/L (oghla minn dik imsemmija taht 'sinjali u sintomi' minhabba l-fatt li carbon monoxide jikkontribwixxi għal lactic acidaemia) huma indikazzjoni ċara ħafna ta' avvelenament b'cyanide. Fil-preżenza tas-sinjali t'hawn fuq, it-ttrattament b' Cyanokit ma jridx jittardja biex tinkiseb konċentrazzjoni ta' plazma lactate.

Reazzjonijiet minhabba sensitività eċċessiva

Sensitività eċċessiva magħrufa għal hydroxocobalamin jew vitamina B₁₂ trid tkun ikkunsidrata fir-rigward tal-benefiċċju-riskju qabel l-ghoti ta' Cyanokit, minhabba li jistgħu jsehhu reazzjonijiet minhabba sensitività eċċessiva f'pazjenti li jkunu qed jirċievu hydroxocobalamin (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi fil-kliewi

Kristalli ta' oxalate kienu osservati fl-awrina ta' voluntiera f'saħħithom mogħtija hydroxocobalamin. Kazijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi b'nekrosi tubulari akuta, indeboliment tal-kliewi u l-preżenza ta' kristalli ta' calcium oxalate fl-awrina ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'hydroxocobalamin wara avvelenament magħruf jew issuspettat ta' cyanide. F'xi sitwazzjonijiet, kienet meħtieġa emodijalisi biex jinkiseb irkupru (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, bħala prekawzjoni, wara l-ghoti ta' Cyanokit, għandu jsir monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi (inkluz urea nitrogen fid-demmm u l-kreatinina fis-serum) sa 7 ijiem wara l-bidu tal-mediċina.

Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Żieda temporanja u ġeneralment asintomatika fil-pressjoni tad-demmm tista' ssehħ f'pazjenti li jkunu qed jirċievu hydroxocobalamin. Iz-żieda massima fil-pressjoni tad-demmm kienet osservata lejn it-tmiem ta' l-infuzjoni (ara sezzjoni 4.8).

L-effetti fuq l-assaġġ ta' cyanide fid-demmm

Hydroxocobalamin ser ibaxxi l-konċentrazzjonijiet ta' cyanide fid-demmm. Filwaqt li d-determinazzjoni tal-konċentrazzjoni fid-demmm ta' cyanide mhijiex meħtieġa u m'għandhux jittardja t-ttrattament b'hydroxocobalamin, tista' tkun utili biex tiddokumenta l-avvelenament b'cyanide. Jekk tkun ippjanata determinazzjoni tal-livell ta' cyanide fid-demmm, hu rakkomandat li l-kampjun tad-demmm jittiehed qabel il-bidu tat-ttrattament b' Cyanokit.

Interferenza ma' l-evalwazzjoni ta' hruq

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin għandu l-potenzjal li jikkaguna ħmura tal-gilda u għalhekk jista' jinterferixxi ma' l-evalwazzjoni tal-hruq. Madankollu, leżjonijiet fil-gilda, edema, u ugiġħ, huma sewwasew indikazzjonijiet ta' hruq.

Interferenza ma' testijiet tal-laboratorju

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin għandu l-potenzjal li jinterferixxi mad-determinazzjoni tal-parametri tal-laboratorju (eż. parametri ta' kimika klinika, ematoloġija, koagulazzjoni u awrina). Testijiet *in vitro* jindikaw li l-grad u t-tul ta' żmien ta' l-interferenza

jiddependu fuq fatturi diversi bhad-doża ta' hydroxocobalamin, l-analyte, il-koncentrazzjoni ta' analyte, il-metodoloġija, l-analizzatur, il-koncentrazzjonijiet ta' cobalamins-(III) li jinkludu cyanocobalamin u parzjalment fuq il-hin bejn meta jittiehed il-kampjun u l-kejl.

Ibbażat fuq studji *in vitro* u informazzjoni farmakokinetika miksuba f'voluntiera b'saħħithom, it-tabella li ġejja tiddekrivi l-interferenza mat-testijiet tal-laboratorju li tista' tkun osservata wara doża ta' 5 g ta' hydroxocobalamin. L-interferenza wara doża ta' 10 g tista' tkun mistennija li ddom sa 24 siegħa addizzjonali. Il-grad u t-tul ta' żmien ta' interferenza f'pazjenti li jkollhom avvelenament b'cyanide jistgħu jvarjaw skond is-serjetà ta' l-intossikazzjoni. Ir-rizultati jistgħu jvarjaw b'mod konsiderevoli minn analizzatur wiehed għall-iehor, għalhekk, attenzjoni hi meħtieġa fir-rappurtaġġ u fl-interpretazzjoni tar-rizultati tal-laboratorju.

Interferenzi osservata *in vitro* ta' hydroxocobalamin ma' testijiet tal-laboratorju

Parametru tal-laboratorju	L-ebda interferenza osservata	Miżjud artifiċjalment*	Imnaqqas Artifiċjalment*	Mhux prevedibbli***	It-tul ta' żmien ta' l-interferenza wara doża ta' 5 g
Kimika klinika	Kalċju Sodju Potassju Chloride Urea Gamma glutamyl transferase (GGT)	Kreatinina Bilirubina totali u konjugata** Triglycerides Kolesterol Proteina totali Glukosju Albumina Alkaline phosphatase	Alanine aminotransferase (ALT) Amylase	Phosphate Uric acid Aspartate aminotransferase (AST) Creatine kinase (CK) Creatine kinase isoenzym MB (CKMB) Lactate dehydrogenase (LDH)	24 siegħa bl-eċċezzjoni tal-bilirubina (sa 4 ijiem)
Ematoloġija	Eritroċiti Ematokrit Medja tal-volum korpuskolari (MCV) Lewkoċiti Limfoċiti Monoċiti Eosinofili Newtrofili Plejtlets	Emoglobina (Hb) Medja ta' emoglobina korpuskolari (MCH) Medja tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina korpuskolari (MCHC)			12-16-il siegħa
Koagulazzjoni				Hin tat-tromboplastin parzjali attiv (aPTT) Hin tal-protrombin (PT) Quick jew INR	24 siegħa

* $\geq 10\%$ interferenza osservata fuq mill-inqas analizzatur wiehed

** Imnaqqas artifiċjalment bl-użu tal-metodu diazo

*** Rizultati inkonsistenti

Analizzaturi użati: 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)

Hydroxocobalamin jista' jinterferixxi mal-parametri kolorimetriċi ta' l-awrina. L-effetti fuq dawn it-testijiet tipikament idumu 48 siegħa wara doża ta' 5 g, iżda jistgħu jippersistu għal perjodi itwal. Attenzjoni hi meħtieġa fl-interpretazzjoni ta' testijiet kolorimetriċi ta' l-awrina sakemm il-kromaturja tkun preżenti.

Interferenza mal-omodijalisi

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin jista' jikkawża li l-magni tal-omodijalisi jieqfu minhabba s-sejbien żbaljat ta' 'tnixxija tad-demem'. Dan għandu jiġi kkunsidrat qabel ma tinbeda l-omodijalisi f'pazjenti kkurati b'hydroxocobalamin.

L-użu ma' antidoti oħrajn ta' cyanide

Is-sigurtà li tagħti antidoti oħrajn ta' cyanide fl-istess hin ma' Cyanokit ma kinitx stabbilita (ara sezzjoni 6.2). Jekk issir id-deċiżjoni li jingħata antidotu ieħor ta' cyanide ma' Cyanokit, dawn il-prodotti mediċinali ma jridux jingħataw fl-istess hin go l-istess linja tal-vini (ara sezzjoni 6.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-annimali wrew effetti teratoġeniċi wara l-espożizzjoni ta' kuljum matul l-organogenezi (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' hydroxocobalamin waqt it-tqala u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Madankollu, jekk wiehed jikkunsidra li:

- mhux iktar minn żewġ injezzjonijiet ta' hydroxocobalamin jistgħu jingħataw,
 - il-kundizzjoni li potenzjalment tista' tipperikola l-hajja,
 - in-nuqqas ta' trattamenti alternattivi adegwati,
- hydroxocobalamin jista' jingħata lil mara tqila.

F'każ ta' tqala magħruf fiż-żmien tal-kura b' Cyanokit jew f'każ li t-tqala ssir magħrufa wara l-kura b' Cyanokit, il-professjonisti fil-qasam mediku huma mitluba biex jirrapportaw malajr l-espożizzjoni matul it-tqala lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u/jew l-Awtoritajiet tas-Saħħa u biex isegwu bl-attenzjoni t-tqala u r-riżultat tagħha.

Treddigh

Minhabba li hydroxocobalamin ser jingħata f'sitwazzjonijiet li potenzjalment jistgħu jipperikolaw il-hajja, it-treddigh mhuwiex kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Fl-assenza ta' dejta fi trabi li jkunu qed jiġu mreddgħa, it-twaqqif tat-treddigh hu rakkomandat wara li l-pazjenta tirċievi Cyanokit.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Totali ta' 347 pazjent kienu esposti għal hydroxocobalamin fi studji kliniċi. Minn dawn it-347 pazjent, 245 pazjent kellhom espożizzjoni suspettata għal cyanide fil-hin ta' l-għoti ta' hydroxocobalamin. Il-bqija tal-102 suġġetti kienu voluntiera b'saħħithom li ma kinux esposti għal cyanide fil-hin ta' l-għoti ta' hydroxocobalamin.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'rabta ma' l-użu ta' Cyanokit. Madankollu, minhabba l-limitazzjonijiet ta' l-informazzjoni disponibbli, mhuwiex possibbli li jkunu applikati l-istimi tal-frekwenza:

Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika

Tnaqqis fil-perċentwali tal-limfoċiti.

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet allergiċi li jinkludu edema angjonewrotika, eruzzjoni fil-ġilda, urtikarja u ħakk.

Disturbi psikjatriċi

Nuqqas ta' kwiet.

Disturbi fis-sistema nervuża

Indeboliment fil-memorja; sturdament.

Disturbi fl-ġhajnejn

Nefħa, irritazzjoni, ħmura.

Disturbi fil-qalb

Extrasystoles ventrikulari. Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb kienet osservata f'pazjenti li kienu avvelenati b'cyanide.

Disturbi vaskulari

Żieda temporanja fil-pressjoni tad-demmm, li normalment tgħaddi fi żmien diversi sigħat; fwawar. Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm kien osservat f'pazjenti avvelenati b'cyanide.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Ħruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġh ta' nifs, tagħfis fil-gerżuma, gerżuma xotta, skomdu fis-sider.

Disturbi gastro-intestinali

Skomdu addominali, dispepsja, dijarea, rimettar, nawsja, disfagġja.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Ħmura riversibbli fil-ġilda u fil-membrani mukużi: il-biċċa l-kbira tal-pazjenti se jkollhom dan sa 15-il ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit.

Raxx bil-ponot, li jista' jidm għal diversi ġimġhat, li jaffettwa primarjament il-wiċċ u l-ġhonq.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi b'nekrosi tubulari akuta, indeboliment tal-kliewi, preżenza ta' kristalli ta' calcium oxalate fl-awrina (ara sezzjoni 4.4).
- Kromaturja: il-pazjenti kollha se jkollhom awrina ta' lewn aħmar skur pjuttost ovvju matul l-ewwel tlett ijiem wara l-ġhoti. Din il-bidla fil-lewn tal-urina tista' ddum sa 35 ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Uġiġh ta' ras; reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni; edema periferali.

Investigazzjonijiet

Cyanokit jista' jikkawża tibdil hamrani tal-plażma, li jista' jikkawża zieda jew tnaqqis artifiċjali fil-livelli ta' ċerti parametri tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta limitata dwar tfal (0 sa 18-il sena) ikkurati b'hydroxocobalamin ma wriet l-ebda differenza fil-profil tas-sigurtà ta' hydroxocobalamin bejn persuni adulti u tfal.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 15 g ingħataw mingħajr ebda rapporti ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi relatati mad-doża. Jekk issehħ doża eċċessiva, it-trattament hu dirett lejn l-immaniġġjar tas-sintomi. L-emodijalisi tista' tkun effettiva f'ċirkustanza bħal din, iżda hi indikata biss f'każ ta' tossiċità sinjifikanti relatata ma' hydroxocobalamin. Madankollu, minħabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin jista' jinterferixxi mal-prestazzjoni ta' magni tal-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antidoti, Kodiċi ATC: V03AB33

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-azzjoni ta' hydroxocobalamin fit-trattament ta' avvelenament b'cyanide hi bbażata fuq il-hila tiegħu li jgħaqqad sewwa l-joni ta' cyanide. Kull molekula ta' hydroxocobalamin tista' tingħaqad ma' jone waħda ta' cyanide billi tissostitwixxi l-ligand hydroxo marbut mal-jone trivalenti tal-cobalt biex tiffirma cyanocobalamin. Cyanocobalamin hu kompost stabbli, mhux tossiku, li jitnehħa fl-awrina.

Effikaċja

Minħabba konsiderazzjonijiet etiċi, ma saru l-ebda studji kkontrollati dwar l-effikaċja fil-bniedem.

- Farmakologija fl-annimali

L-effettività ta' hydroxocobalamin kienet eżaminata fi studju kkontrollat fi klieb adulti li kienu avvelenati b'cyanide. Il-klieb kienu avvelenati permezz ta' l-ġhoti ġol-vini ta' doża letali ta' potassium cyanide. Il-klieb imbagħad irċivew 9 mg/mL ta' sodium chloride, 75 mg/kg jew 150 mg/kg hydroxocobalamin, li nġhata minn ġol-vina fuq perjodu ta' 7.5 minuti. Id-doži ta' 75 mg/kg u 150 mg/kg huma ekwivalenti bejn wieħed u iehor għal 5 g u 10 g ta' hydroxocobalamin, rispettivament, fil-bniedem, mhux biss fuq bażi ta' piż tal-ġisem iżda wkoll fuq bażi tas- C_{max} ta' hydroxocobalamin [cobalamins-(III) totali, ara sezzjoni 5.2].

Is-sopravivenza f' siegħa 4 u f' jum 14 kienet evidentement akbar fil-gruppi li nġhataw doża ta' 75 mg/kg u 150 mg/kg ta' hydroxocobalamin meta mqabbla ma' klieb li kienu qed jirċievu 9 mg/mL ta' sodium chloride biss:

Sopravivenza ta' klieb avvelenati b'cyanide

Parametru	Trattament		
	Sodium chloride 9 mg/mL (N=17)	Hydroxocobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Sopravivenza f' Siegħa 4, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Sopravivenza f' Jum 14, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0.025

L-istopatoloġija żvelat leżjonijiet fil-moħħ li kienu konsistenti ma' nuqqas ta' ossiġnu kkaġunati mic-cyanide. L-inċidenza ta' leżjonijiet fil-moħħ kienet notevolment iktar baxxa fi klieb li kienu rċivew 150 mg/kg ta' hydroxocobalamin milli fi klieb li kienu rċivew 75 mg/kg ta' hydroxocobalamin jew 9 mg/mL ta' sodium chloride.

L-irkuprar mgħaġġel u komplut ta' l-emodinamika u sussegwentement tal-gassijiet fid-demmm, pH u lactate wara avvelenament b'cyanide, x'aktarx li kkontribwew għar-rizultat aħjar fl-animali trattati bil-hydroxocobalamin. Hydroxocobalamin naqqas konċentrazzjonijiet shah ta' cyanide fid-demmm minn madwar 120 nmol/mL sa 30-40 nmol/mL sat-tmien ta' l-infuzjoni meta mqabbel ma' 70 nmol/mL fi klieb li kienu qed jirċievu 9 mg/mL sodium chloride biss.

- Pazjenti avvelenati b'cyanide

Total ta' 245 pazjent b'avvelenament suspettat jew magħruf ta' cyanide, kienu inklużi fl-istudji kliniċi dwar l-effikaċja ta' hydroxocobalamin bhala antidotu. Mill-213-il pazjent li fihom ir-rizultat kien magħruf, is-sopravivenza kienet ta' 58%. Mid-89 pazjent li mietu, 63 inizjalment instab li kellhom waqfien kardijaku, u dan jissuggerixxi li hafna minn dawn il-pazjenti kważi ċertament sofrew hsara irreparabbli fil-moħħ qabel l-ghoti ta' hydroxocobalamin. Fost 144 pazjent li ma kellhomx waqfien inizjali kardijaku li r-rizultati tagħhom kienu magħrufa, 118 (82%) baqgħu hajjin. Kif ukoll, fi 34 pazjent b'konċentrazzjonijiet magħrufa ta' cyanide iktar mill-limitu letali ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$), 21 (62%) baqgħu hajjin wara t-trattament b'hydroxocobalamin.

L-ghoti ta' hydroxocobalamin kien ġeneralment assoċjat ma' normalizzazzjoni tal-pressjoni tad-demmm (pressjoni sistolika tad-demmm ta' $> 90 \text{ mmHg}$) fi 17 minn 21 pazjent (81%) li kellhom pressjoni tad-demmm baxxa (pressjoni sistolika tad-demmm ta' $> 0 \text{ u} \leq 90 \text{ mmHg}$) wara espożizzjoni għal cyanide. Fejn l-evalwazzjoni newroloġika fuq perjodu ta' żmien kienet possibbli, (96 pazjent mill-171 pazjent li kellhom sintomi newroloġiċi qabel l-ghoti ta' hydroxocobalamin), 51 (53%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu hydroxocobalamin urew titjib jew fejqan shih.

- Anzjani

Madwar 50 vittma ta' cyanide magħrufa jew suspettati li kellhom 65 sena jew aktar, irċievew hydroxocobalamin fi studji kliniċi. B'mod ġenerali, l-effikaċja ta' hydroxocobalamin f'dawn il-pazjenti kienet simili għal dik ta' pazjenti żgħar.

- Popolazzjoni pedjatrika

Id-dokumentazzjoni fuq effikaċja hi disponibbli għal 54 pazjent pedjatriku. Il-medja ta' l-età tal-pazjenti pedjatriċi kienet ta' madwar sitt snin u d-doża medja ta' hydroxocobalamin kienet ta' madwar 120 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Ir-rata ta' sopravivenza ta' 41% kienet tiddependi hafna fuq is-sitwazzjoni klinika. Fost l-20 pazjenti pedjatriċi li ma kellhomx waqfien kardijaku inizjali, 18 (90%) baqgħu hajjin, li minnhom 4 kellhom *sequelae*. B'mod ġenerali, l-effettività ta' hydroxocobalamin fil-pazjenti pedjatriċi kienet simili għal dik ta' pazjenti adulti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ġol-vini ta' Cyanokit, isehh tghaqqid sinjifikanti mal-proteini tal-plażma u piż molekulari baxx ta' komposti fiżjoloġiċi, biex jiffirma kumplessi varji ta' cobalamin-(III) bis-sostituzzjoni tal-ligand hydroxo. Ic-cobalamins-(III) b'piż molekulari baxx li ffurmaw, li jinkludu hydroxocobalamin, huma msejja cobalamins-(III) hielsa; it-total ta' cobalamins hielsa u ta' dawk imwahhlin mal-proteini jissegħja cobalamins-(III) totali. Sabiex tirrifletti l- espożizzjoni għat-total tad-derivattivi kollha, il-farmakokinetika ta' cobalamins-(III) kienet investigata minflok dik ta' hydroxocobalamin, li kienet teħtieġ l-unità tal-koncentrazzjoni $\mu\text{g eq/mL}$ (i.e. l-entità cobalamin-(III) mingħajr ligand speċifiku).

Il-farmakokinetika proporzjonali għad-doża kienet osservata wara l-ghoti ta' doża waħda ġol-vini ta' 2.5 sa 10 g ta' Cyanokit f'voluntiera b'saħħithom. Il-medja tal-valuri tas- C_{max} ta' cobalamins-(III) hielsa u dawk totali, ta' 113 u 579 $\mu\text{g eq/mL}$ rispettivament, kienet stabbilita wara doża ta' 5 g ta' Cyanokit (id-doża inizjali rakkomandata). Bl-istess mod, il-medja tal-valuri hielsa u totali tas- C_{max} ta' cobalamins-(III), ta' 197 u 995 $\mu\text{g eq/mL}$ rispettivament, kienet stabbilita wara doża ta' 10 g ta' Cyanokit. Il-medja predominanti hielsa u totali tal-*half-life* ta' cobalamins-(III) kienet ta' madwar 26 sa 31 siegħa fil-livell tad-doża ta' 5 u 10 g.

Il-medja ta' l-ammont totali ta' cobalamins-(III) li tnehhew fl-awrina matul il-perjodu ta' ġbir ta' 72 siegħa kienet ta' madwar 60% ta' doża ta' 5 g u madwar 50% ta' doża ta' 10 g ta' Cyanokit. Globalment, it-tnehhija totali permezz ta' l-awrina kienet ikkalkulata li hi mill-inqas 60 sa 70% tad-doża li tkun inghatat. Il-maġġoranza tat-tnehhija fl-awrina sehhet matul l-ewwel 24 siegħa, iżda awrina ta' kulur aħmar kienet osservata sa 35 jum wara l-infuzjoni ġol-vini.

Meta normalizzati għal piż tal-ġisem, pazjenti rġiel u nisa ma żvelaw l-ebda differenzi maġġuri fil-plażma u fil-parametri farmakokinetiċi ta' l-awrina ta' cobalamins-(III) hielsa u totali, wara l-ghoti ta' 5 g jew 10 g ta' Cyanokit.

F'pazjenti li jkunu avvelenati b'cyanide, hydroxocobalamin hu mistenni li jingħaqad ma' cyanide biex jiffirma cyanocobalamin, li jitneħħa fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' cobalamins-(III) totali f'din il-popolazzjoni tista' tkun affettwata mill-ammont ta' cyanide fil-ġisem, għax cyanocobalamin kien irrappurtat li juri *half-life* li hi 2-3 darbiet iktar baxxa mil-cobalamins-(III) totali f'voluntiera b'saħħithom.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi fniek li kienu taħt l-effett tal-loppju, hydroxocobalamin ħoloq effetti emodinamiċi (zieda fil-medja arterjali tal-pressjoni tad-demem u fir-reżistenza periferali totali, tnaqqis fir-risultat kardijaku) relatati man-natura tiegħu ta' nitric oxide-*scavenging*.

L-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ma kien identifikat, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži waħidhom u ripetuti u ta' l-effett tossiku fuq il-ġeni. Instab li l-fwied u l-kliewi kienu l-organi li l-aktar li kienu fil-mira. Madankollu, is-sejbiet kienu osservati biss f'livelli ta' espożizzjoni li kienu kkunsidrati li huma oghla mill-espożizzjoni massima fil-bniedem, li tindika rilevanza limitata għall-użu kliniku. Partikolarment, il-fibrozi tal-fwied kienet osservata fil-klieb wara l-ghoti ta' hydroxocobalamin għal 4 ġimgħat f'doża ta' 300 mg/kg. Ma tantx hemm rilevanza ta' din is-sejba għall-bniedem, għax ma kinitx irrappurtata fi studji li saru fuq medda qasira ta' żmien b'hydroxocobalamin.

It-tossicità waqt l-iżvilupp, li tinkludi t-teratoġeniċità kienet osservata fil-firien u fil-fniek f'livelli ta' doża ta' 150 mg/kg u oghla mogħtija kuljum matul l-organoġenesi. Id-doża ta' 150 mg/kg tikkorrispondi bejn wieħed u ieħor għad-doża umana massima rakkomandata.

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar il-fertilità ta' l-irġiel u tan-nisa, kif ukoll dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid. Hydroxocobalamin ma kienx evalwat għall-potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

L-inkompatibilità fiżika (formazzjoni ta' partiċelli) kienet osservata mat-taħlita fis-soluzzjoni rikostitwita ta' hydroxocobalamin u l-prodotti mediċinali li ġejjin: diazepam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, phenytoin sodium, propofol u thiopental.

L-inkompatibilità kimika kienet osservata mat-taħlita fis-soluzzjoni rikostitwita ta' hydroxocobalamin u l-prodotti mediċinali li ġejjin: epinephrine, lidocaine hydrochloride, adenosine, atropine, midazolam, ketamin, succinylcholine chloride, amiodarone hydrochloride, sodium bicarbonate, sodium thiosulfate, sodium nitrite, u kienet irrappurtata ma' ascorbic acid.

Konsegwentement, dawn il-prodotti mediċinali u prodotti oħrajn m'għandhomx jingħataw kontemporaneament minn ġo l-istess linja tal-vini bħal hydroxocobalamin.

L-għoti fl-istess hin ta' hydroxocobalamin u ta' prodotti tad-demmm (demmm sħiħ, ċelluli homor ippakkjati, konċentrat tal-plejtlits u plazma friska ffrizata) minn ġo l-istess linja tal-vini mhuwiex rakkomandat.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Għal skopijiet ta' użu ambulatorju, Cyanokit jista' jkun espost waqt perjodi qosra għal varjazzjonijiet tat-temperatura waqt it-trasport normali (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 40°C), trasport fid-deżert (4 ijiem espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 60°C) u ċikli ta' ffrizar/iddefrostjar (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn -20°C sa 40°C). Jekk dawn il-kundizzjonijiet temporanji jkunu nqabżu, il-prodott għandu jintrema.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) intweriet għal 6 sigħat f' temperatura ta' bejn 2°C sa 40°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuza immedjatement. Jekk ma jintuza immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' l-utent u normalment ma jkunx itwal minn 6 sigħat f' temperatura ta' 2°C sa 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett wiehed ta' 250 mL magħmul minn hġieg ta' Tip II bla kulur, magħluq b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u b'għatu ta' l-aluminju b'għatu tal-plastik.

Kull pakkett fih żewġ kunjetti (kull kunjett hu ppakkjat f'kaxxa waħda tal-kartun), żewġ strumenti sterili għat-trasferiment, sett wiehed sterili ta' infużjoni ġol-vini u kateter sterili qasir wiehed għall-għoti lit-tfal.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull kunjett li għandu jkun rikostitwit b'100 mL ta' diluwent bl-użu ta' strument sterili għat-trasferiment li hu pprovdut. Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) hi d-diluwent rakkomandat. Huwa biss meta soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) ma tkunx disponibbli, li tista' tintuża wkoll soluzzjoni ta' Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-kunjett ta' Cyanokit għandu jixxengel jew jinqaleb għal mill-inqas 30 sekonda biex thallat is-soluzzjoni. M'għandux jithawwad, għax it-taħwid tal-kunjett jista' jikkawża r-ragħwa, u għaldaqstant jagħmel l-iċċekkjar tar-rikostituzzjoni inqas faċli. Minhabba li s-soluzzjoni rikostitwita hi soluzzjoni ta' kulur aħmar skur, xi partikuli li ma jinhallux jistgħu ma jkunux jidhru. Imbagħad, is-sett tal-infużjoni għol-vini pprovdut fil-kitt irid jintuża għax jinkludi filtru adattat u għandu jkun ipprajmat bis-soluzzjoni rikostitwita. Jekk ikun hemm bżonn irreperti din il-proċedura bit-tieni kunjett.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Novembru, 2007
Data tal-aħhar tiġdid: 20 ta' Lulju, 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Il-kunnett fih 5 g ta' hydroxocobalamin.

Wara r-rikostituzzjoni b'200 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab kristallin aħmar skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' avvelenament magħruf jew suspettat b'cyanide fil-meded kollha ta' età.

Cyanokit għandu jingħata flimkien ma' mizuri adegwati ta' dekontaminazzjoni u support (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Doża inizjali

Adulti: Id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 5 g (200 mL, volum komplut tas-soluzzjoni rikostitwita).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Piż tal-ġisem f'kg	5	10	20	30	40	50	60
Doża inizjali fi g	0.35	0.70	1.40	2.10	2.80	3.50	4.20
f' mL	14	28	56	84	112	140	168

Doża sussegwenti

Skond is-serjeta` ta' l-avvelenament u r-rispons kliniku (ara sezzjoni 4.4), tista' tingħata t-tieni doża.

Adulti: Id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 5 g (200 mL, volum komplut tas-soluzzjoni rikostitwita).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Doża massima

Adulti: Id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 10 g.

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 140 mg/kg, u ma taqbiżx 10 g.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Għalkemm is-sigurtà u l-effikaċja ta' hydroxocobalamin ma kinux studjati f'indebolimenti tal-kliewi u tal-fwied, Cyanokit jingħata bħala terapija ta' emerġenza f'sitwazzjoni akuta u ta' periklu għall-ħajja biss, u l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'dawn il-pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża inizjali ta' Cyanokit tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 15-il minuta.

Ir-rata ta' l-infużjoni ġol-vini għat-tieni doża tvarja minn 15-il minuta (għal pazjenti li huma estremament instabbli) sa saġhtejn, skond il-kundizzjoni tal-pazjent.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Xejn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-trattament ta' avvelenament b'cyanide jrid jinkludi attenzjoni immedjata għall-ftuħ tal-passaġġ tan-nifs, ossiġinazzjoni u idratazzjoni adegwati, sapport kardjovaskulari u l-immaniġġjar tal-puplesiji. Trid tingħata konsiderazzjoni għal miżuri ta' dekontaminazzjoni bbażati fuq ir-rotta ta' l-espożizzjoni.

Cyanokit ma jissostitwixxix it-terapija bl-ossigenu u ma jridx jittardja t-thejjija tal-miżuri msemmija hawn fuq.

Il-preżenza u l-grad ta' avvelenament b'cyanide ta' spiss ma jkunux magħrufa inizjalment. M'hemm l-ebda test li hu komunement disponibbli, mgħaġġel u li jikkonferma l-preżenza ta' cyanide fid-demm. Id-deċiżjonijiet dwar it-trattament jridu jsiru abbażi ta' l-istorja klinika u/jew sinjali u sintomi ta' intossikazzjoni ta' cyanide.

L-avvelenament b'cyanide jista' jkun ikkawżat minn espożizzjoni għal duhħan minn nar fi spazji magħluqa, ġbid man-nifs, bliġh jew espożizzjoni dermali. Sorsi ta' avvelenament b'cyanide jinkludu hydrogen cyanide u l-imliehi tiegħu, cyanogens, li jinkludu pjanti ċijanogeniċi, aliphatic nitriles, jew espożizzjoni fit-tul għal sodium nitroprusside.

Sinjali u sintomi ta' avvelenament b'cyanide

Sinjali komuni u sintomi ta' avvelenament b'cyanide jinkludu: nawwsja, rimettar, uġiġh ta' ras, stat mentali mibdul (eż. konfużjoni, diżorjentament), tagħfis fis-sider, qtugh ta' nifs, takipnea jew iperpernea (bikrija), bradipnea jew apnea (tardiva), pressjoni għolja (bikrija) jew pressjoni baxxa (tardiva), kollass kardjovaskulari, puplesiji jew koma, midrijasi, u koncentrazzjoni ta' plazma lactate ta' > 8 mmol/L.

F'każ ta' hafna vittmi, bħal xi attakk terroristiku jew diżastru kimiku, sintomi ta' paniku li jinkludu takipnea u rimettar jistgħu jimitaw lis-sinjali bikrija ta' avvelenament b'cyanide. Il-preżenza ta' stat

mentali mibdul (konfużjoni u dizorjentament) u/jew midrijasi, hija indikattiva ta' avvelenament reali b'cyanide.

Duhhan li jingibed man-nifs

Mhux il-vittmi kollha tad-duhhan li jingibed man-nifs neċessarjament ser ikunu avvelenati b'cyanide, iżda dawn jista' jkollhom hruq, trawma u espożizzjoni għal sustanzi tossiċi addizzjonali li jaggravaw il-kwadru kliniku. Qabel ma jingħata Cyanokit, hu rakkomandat li l-persuni affettwati jigu ċekkjati għal preżenza ta' dawn li ġejjin:

- espożizzjoni għal duhhan li jkun ġej minn nar f'żona magħluqa
- ġmied preżenti madwar il-halq, imnieher u/jew l-orofaringi
- stat mentali mibdul

F'dan l-isfond, ipotensjoni u/jew konċentrazzjoni ta' plazma lactate ta' ≥ 10 mmol/L (ogħla minn dik imsemmija taht 'sinjali u sintomi' minhabba l-fatt li carbon monoxide jikkontribwixxi għal lactic acidaemia) huma indikazzjoni ċara hafna ta' avvelenament b'cyanide. Fil-preżenza tas-sinjali t'hawn fuq, it-ttrattament b' Cyanokit ma jridx jittardja biex tinkiseb konċentrazzjoni ta' plazma lactate.

Reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva

Sensittività eċċessiva magħrufa għal hydroxocobalamin jew vitamina B₁₂ trid tkun ikkunsidrata fir-rigward tal-benefiċċju-riskju qabel l-ghoti ta' Cyanokit, minhabba li jistgħu jsehħu reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva f'pazjenti li jkunu qed jirċievu hydroxocobalamin (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi fil-kliewi

Kristalli ta' oxalate kienu osservati fl-awrina ta' voluntiera f'saħħithom mogħtija hydroxocobalamin. Każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi b'nekrosi tubulari akuta, indeboliment tal-kliewi u l-preżenza ta' kristalli ta' calcium oxalate fl-awrina ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'hydroxocobalamin wara avvelenament magħruf jew issuspettat ta' cyanide. F'xi sitwazzjonijiet, kienet meħtieġa emodijalisi biex jinkiseb irkupru (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, bħala prekawżjoni, wara l-ghoti ta' Cyanokit, għandu jsir monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi (inkluz urea nitrogen fid-demm u l-kreatinina fis-serum) sa 7 ijiem wara l-bidu tal-medicina.

Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Żieda temporanja u ġeneralment asintomatika fil-pressjoni tad-demmm tista' ssehħ f'pazjenti li jkunu qed jirċievu hydroxocobalamin. Iż-żieda massima fil-pressjoni tad-demmm kienet osservata lejn it-tmiem ta' l-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

L-effetti fuq l-assaġġ ta' cyanide fid-demmm

Hydroxocobalamin ser ibaxxi l-konċentrazzjonijiet ta' cyanide fid-demmm. Filwaqt li d-determinazzjoni tal-konċentrazzjoni fid-demmm ta' cyanide mhijiex meħtieġa u m'għandhux jittardja t-ttrattament b'hydroxocobalamin, tista' tkun utili biex tiddokumenta l-avvelenament b'cyanide. Jekk tkun ippanjata determinazzjoni tal-livell ta' cyanide fid-demmm, hu rakkomandat li l-kampjun tad-demmm jittiehed qabel il-bidu tat-ttrattament b' Cyanokit.

Interferenza ma' l-evalwazzjoni ta' hruq

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin għandu l-potenzjal li jikkaguna hmura tal-gilda u għalhekk jista' jinterferixxi ma' l-evalwazzjoni tal-hruq. Madankollu, leżjonijiet fil-gilda, edema, u uġiġh, huma sewwasew indikazzjonijiet ta' hruq.

Interferenza ma' testijiet tal-laboratorju

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin għandu l-potenzjal li jinterferixxi mad-determinazzjoni tal-parametri tal-laboratorju (eż. parametri ta' kimika klinika, ematoloġija, koagulazzjoni u awrina). Testijiet *in vitro* jindikaw li l-grad u t-tul ta' żmien ta' l-interferenza jiddependu fuq fatturi diversi bħad-doża ta' hydroxocobalamin, l-analyte, il-konċentrazzjoni ta' analyte, il-metodoloġija, l-analizzatur, il-konċentrazzjonijiet ta' cobalamins-(III) li jinkludu cyanocobalamin u parzjalment fuq il-hin bejn meta jittiehed il-kampjun u l-kejl.

Ibbażat fuq studji *in vitro* u informazzjoni farmakokinetika miksuba f'voluntiera b'saħħithom, it-tabella li ġejja tiddekrivi l-interferenza mat-testijiet tal-laboratorju li tista' tkun osservata wara doża ta' 5 g ta' hydroxocobalamin. L-interferenza wara doża ta' 10 g tista' tkun mistennija li ddom sa 24 siegħa addizzjonali. Il-grad u t-tul ta' żmien ta' interferenza f'pazjenti li jkollhom avvelenament b'cyanide jistgħu jvarjaw skond is-serjetà ta' l-intossikazzjoni. Ir-riżultati jistgħu jvarjaw b'mod konsiderevoli minn analizzatur wiehed għall-iehor, għalhekk, attenzjoni hi meħtieġa fir-rappurtaġġ u fl-interpretazzjoni tar-riżultati tal-laboratorju.

Interferenzi osservata *in vitro* ta' hydroxocobalamin ma' testijiet tal-laboratorju

Parametru tal-laboratorju	L-ebda interferenza osservata	Miżjud artifiċjalment*	Imnaqqas Artifiċjalment*	Mhux prevedibbli***	It-tul ta' żmien ta' l-interferenza wara doża ta' 5 g
Kimika klinika	Kalċju Sodju Potassju Chloride Urea Gamma glutamyl transferase (GGT)	Kreatinina Bilirubina totali u konjugata** Triglycerides Kolesterol Proteina totali Glukosju Albumina Alkaline phosphatase	Alanine aminotransferase (ALT) Amylase	Phosphate Uric acid Aspartate aminotransferase (AST) Creatine kinase (CK) Creatine kinase isoenzym MB (CKMB) Lactate dehydrogenase (LDH)	24 siegħa bl-eċċezzjoni tal-bilirubina (sa 4 ijiem)
Ematoloġija	Eritroċiti Ematokrit Medja tal-volum korpuskolari (MCV) Lewkoċiti Limfoċiti Monoċiti Eosinofili Newtrofili Plejtlets	Emoglobina (Hb) Medja ta' emoglobina korpuskolari (MCH) Medja tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina korpuskolari (MCHC)			12-16-il siegħa
Koagulazzjoni				Hin tat-tromboplastin parzjali attiv (aPTT) Hin tal-protrombin (PT) Quick jew INR	24 siegħa

* $\geq 10\%$ interferenza osservata fuq mill-inqas analizzatur wiehed

** Imnaqqas artifiċjalment bl-użu tal-metodu diazo

*** Riżultati inkonsistenti

Analizzaturi uzati: 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)

Hydroxocobalamin jista' jinterferixxi mal-parametri kolorimetriċi ta' l-awrina. L-effetti fuq dawn it-testijiet tipikament idumu 48 siegħa wara doża ta' 5 g, iżda jistgħu jippersistu għal perjodi itwal. Attenzjoni hi meħtieġa fl-interpretazzjoni ta' testijiet kolorimetriċi ta' l-awrina sakemm il-kromaturja tkun preżenti.

Interferenza mal-emodijalisi

Minhabba l-kulur aħmar skur tiegħu, hydroxocobalamin jista' jikkawża li l-magni tal-emodijalisi jieqfu minhabba s-sejbien żbaljat ta' 'tnixxija tad-demmm'. Dan għandu jiġi kkunsidrat qabel ma tinbeda l-emodijalisi f'pazjenti kkurati b'hydroxocobalamin.

L-użu ma' antidoti oħrajn ta' cyanide

Is-sigurtà li tagħti antidoti oħrajn ta' cyanide fl-istess hin ma' Cyanokit ma kinitx stabbilita (ara sezzjoni 6.2). Jekk issir id-deċiżjoni li jingħata antidotu ieħor ta' cyanide ma' Cyanokit, dawn il-prodotti mediċinali ma jridux jingħataw fl-istess hin go l-istess linja tal-vini (ara sezzjoni 6.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-animali wrew effetti teratoġeniċi wara l-espożizzjoni ta' kuljum matul l-organogenezi (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' hydroxocobalamin waqt it-tqala u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Madankollu, jekk wieħed jikkunsidra li:

- mhux iktar minn żewġ injezzjonijiet ta' hydroxocobalamin jistgħu jingħataw,
- il-kundizzjoni li potenzjalment tista' tipperikola l-ħajja,
- in-nuqqas ta' trattamenti alternattivi adegwati,

hydroxocobalamin jista' jingħata lil mara tqila.

F'każ ta' tqala magħruf fiż-żmien tal-kura b' Cyanokit jew f'każ li t-tqala ssir magħrufa wara l-kura b' Cyanokit, il-professjonisti fil-qasam mediku huma mitluba biex jirrappurtaw malajr l-espożizzjoni matul it-tqala lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u/jew l-Awtoritajiet tas-Saħħa u biex isegwu bl-attenzjoni t-tqala u r-riżultat tagħha.

Treddigh

Minhabba li hydroxocobalamin ser jingħata f'sitwazzjonijiet li potenzjalment jistgħu jipperikolaw il-ħajja, it-treddigh mhuwiex kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Fl-assenza ta' dejta fi trabi li jkunu qed jiġu mreddgħa, it-twaqqif tat-treddigh hu rakkomandat wara li l-pazjenta tircievi Cyanokit.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Totali ta' 347 pazjent kienu esposti għal hydroxocobalamin fi studji kliniċi. Minn dawn it-347 pazjent, 245 pazjent kellhom espożizzjoni suspettata għal cyanide fil-hin ta' l-għoti ta' hydroxocobalamin. Il-bqija tal-102 suġġetti kienu voluntiera b'saħħithom li ma kinux esposti għal cyanide fil-hin ta' l-għoti ta' hydroxocobalamin.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'rabta ma' l-użu ta' Cyanokit. Madankollu, minhabba l-limitazzjonijiet ta' l-informazzjoni disponibbli, mhuwiex possibbli li jkunu applikati l-istimi tal-frekwenza:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Tnaqqis fil-percentwali tal-limfoċiti.

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet allergiċi li jinkludu edema angjonewrotika, eruzzjoni fil-ġilda, urtikarja u ħakk.

Disturbi psikjatriċi

Nuqqas ta' kwiet.

Disturbi fis-sistema nervuża

Indeboliment fil-memorja; sturdament.

Disturbi fl-ġhajnejn

Nefha, irritazzjoni, ħmura.

Disturbi fil-qalb

Extrasystoles ventrikulari. Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb kienet osservata f'pazjenti li kienu avvelenati b'cyanide.

Disturbi vaskulari

Żieda temporanja fil-pressjoni tad-demem, li normalment tgħaddi fi żmien diversi sigħat; fwawar. Tnaqqis fil-pressjoni tad-demem kien osservat f'pazjenti avvelenati b'cyanide.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Ħruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġh ta' nifs, tagħfis fil-gerżuma, gerżuma xotta, skomdu fis-sider.

Disturbi gastro-intestinali

Skomdu addominali, dispepsja, dijarea, rimettar, nawsja, disfaġja.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Ħmura riversibbli fil-ġilda u fil-membrani mukużi: il-bičċa l-kbira tal-pazjenti se jkollhom dan sa 15-il ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit.

Raxx bil-ponot, li jista' jidm għal diversi ġimġhat, li jaffettwa primarjament il-wiċċ u l-ghonq.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi b'nekrosi tubulari akuta, indeboliment tal-kliewi, preżenza ta' kristalli ta' calcium oxalate fl-awrina (ara sezzjoni 4.4).

- Kromaturja: il-pazjenti kollha se jkollhom awrina ta' lewn ahmar skur pjuttost ovmju matul l-ewwel tlett ijiem wara l-ghoti. Din il-bidla fil-lewn tal-urina tista' ddum sa 35 gurnata wara l-ghoti ta' Cyanokit (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Ugħiħ ta' ras; reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni; edema periferali.

Investigazzjonijiet

Cyanokit jista' jikkawża tibdil hamrani tal-plażma, li jista' jikkawża zieda jew tnaqqis artifiċjali fil-livelli ta' ċerti parametri tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta limitata dwar tfal (0 sa 18-il sena) ikkurati b'hydroxocobalamin ma wriet l-ebda differenza fil-profil tas-sigurtà ta' hydroxocobalamin bejn persuni adulti u tfal.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 15 g inghataw minghajr ebda rapporti ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi relatati mad-doża. Jekk issehħ doża eċċessiva, it-trattament hu dirett lejn l-immaniġġjar tas-sintomi. L-omodijalisi tista' tkun effettiva f'ċirkustanza bhal din, iżda hi indikata biss f'każ ta' tossiċità sinjifikanti relatata ma' hydroxocobalamin. Madankollu, minhabba l-kulur ahmar skur tiegħu, hydroxocobalamin jista' jinterferixxi mal-prestazzjoni ta' magni tal-omodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antidoti, Kodiċi ATC: V03AB33

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-azzjoni ta' hydroxocobalamin fit-trattament ta' avvelenament b'cyanide hi bbażata fuq il-ħila tiegħu li jgħaqqad sewwa l-joni ta' cyanide. Kull molekula ta' hydroxocobalamin tista' tingħaqad ma' jone wahda ta' cyanide billi tissostitwixxi l-ligand hydroxo marbut mal-jone trivalenti tal-cobalt biex tiffirma cyanocobalamin. Cyanocobalamin hu kompost stabbli, mhux tossiku, li jitnehħa fl-awrina.

Effikaċja

Minhabba konsiderazzjonijiet etiċi, ma saru l-ebda studji kkontrollati dwar l-effikaċja fil-bniedem.

- Farmakoloġija fl-annimali

L-effettività ta' hydroxocobalamin kienet eżaminata fi studju kkontrollat fi klieb adulti li kienu avvelenati b'cyanide. Il-klieb kienu avvelenati permezz ta' l-ghoti ġol-vini ta' doża letali ta' potassium cyanide. Il-klieb imbagħad irċiew 9 mg/mL ta' sodium chloride, 75 mg/kg jew 150 mg/kg hydroxocobalamin, li ngħata minn ġol-vina fuq perjodu ta' 7.5 minuti. Id-doži ta' 75 mg/kg u

150 mg/kg huma ekwivalenti bejn wiehed u iehor għal 5 g u 10 g ta' hydroxocobalamin, rispettivament, fil-bnedmin, mhux biss fuq bażi ta' piż tal-gisem izda wkoll fuq bażi tas- C_{max} ta' hydroxocobalamin [cobalamins-(III) totali, ara sezzjoni 5.2].

Is-sopravivenza f' siegħa 4 u f' jum 14 kienet evidentement akbar fil-gruppi li ngħataw doża ta' 75 mg/kg u 150 mg/kg ta' hydroxocobalamin meta mqabbla ma' klieb li kienu qed jirċievu 9 mg/mL ta' sodium chloride biss:

Sopravivenza ta' klieb avvelenati b'cyanide

Parametru	Trattament		
	Sodium chloride 9 mg/mL (N=17)	Hydroxocobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Sopravivenza f' Siegħa 4, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Sopravivenza f' Jum 14, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0.025$

L-istopatoloġija żvelat leżjonijiet fil-moħħ li kienu konsistenti ma' nuqqas ta' ossiġnu kkaġunati minn cyanide. L-inċidenza ta' leżjonijiet fil-moħħ kienet notevolment iktar baxxa fi klieb li kienu rċievew 150 mg/kg ta' hydroxocobalamin milli fi klieb li kienu rċievew 75 mg/kg ta' hydroxocobalamin jew 9 mg/mL ta' sodium chloride.

L-irkuprar mgħaġġel u komplut ta' l-embedinamika u sussegwentement tal-gassijiet fid-demmm, pH u lactate wara avvelenament b'cyanide, x'aktarx li kkontribwew għar-rizultat aħjar fl-animali trattati bil-hydroxocobalamin. Hydroxocobalamin naqqas konċentrazzjonijiet shah ta' cyanide fid-demmm minn madwar 120 nmol/mL sa 30-40 nmol/mL sat-tmiem ta' l-infuzjoni meta mqabbel ma' 70 nmol/mL fi klieb li kienu qed jirċievu 9 mg/mL sodium chloride biss.

- Pazjenti avvelenati b'cyanide

Total ta' 245 pazjent b' avvelenament suspettat jew magħruf ta' cyanide, kienu inkluzi fl-istudji kliniċi dwar l-effikaċja ta' hydroxocobalamin bhala antidotu. Mill-213-il pazjent li fihom ir-rizultat kien magħruf, is-sopravivenza kienet ta' 58%. Mid-89 pazjent li mietu, 63 inizjalment instab li kellhom waqfien kardijaku, u dan jissuġġerixxi li hafna minn dawn il-pazjenti kwazi ċertament sofrew hsara irreparabbli fil-moħħ qabel l-għoti ta' hydroxocobalamin. Fost 144 pazjent li ma kellhomx waqfien inizjali kardijaku li r-rizultati tagħhom kienu magħrufa, 118 (82%) baqgħu hajjin. Kif ukoll, fi 34 pazjent b'konċentrazzjonijiet magħrufa ta' cyanide iktar mill-limitu letali ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$), 21 (62%) baqgħu hajjin wara t-trattament b'hydroxocobalamin.

L-għoti ta' hydroxocobalamin kien generalment assoċjat ma' normalizzazzjoni tal-pressjoni tad-demmm (pressjoni sistolika tad-demmm ta' $> 90 \text{ mmHg}$) fi 17 minn 21 pazjent (81%) li kellhom pressjoni tad-demmm baxxa (pressjoni sistolika tad-demmm ta' $> 0 \text{ u } \leq 90 \text{ mmHg}$) wara espożizzjoni għal cyanide. Fejn l-ewvalwazzjoni newroloġika fuq perjodu ta' żmien kienet possibbli, (96 pazjent mill-171 pazjent li kellhom sintomi newroloġiċi qabel l-għoti ta' hydroxocobalamin), 51 (53%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu hydroxocobalamin urew titjib jew fejqan shih.

- Anzjani

Madwar 50 vittma ta' cyanide magħrufa jew suspettati li kellhom 65 sena jew aktar, irċievew hydroxocobalamin fi studji kliniċi. B'mod generali, l-effikaċja ta' hydroxocobalamin f'dawn il-pazjenti kienet simili għal dik ta' pazjenti żgħar.

- Popolazzjoni pedjatrika

Id-dokumentazzjoni fuq effikaċja hi disponibbli għal 54 pazjent pedjatriku. Il-medja ta' l-età tal-pazjenti pedjatriċi kienet ta' madwar sitt snin u d-doża medja ta' hydroxocobalamin kienet ta' madwar 120 mg/kg ta' piż tal-gisem. Ir-rata ta' sopravivenza ta' 41% kienet tiddependi hafna fuq is-

sitwazzjoni klinika. Fost l-20 pazjenti pedjatriċi li ma kellhomx waqfien kardijaku inizjali, 18 (90%) baqgħu hajjin, li minnhom 4 kellhom *sequelae*. B' mod ġenerali, l-effettività ta' hydroxocobalamin fil-pazjenti pedjatriċi kienet simili għal dik ta' pazjenti adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ġol-vini ta' Cyanokit, iseħħ tghaqqid sinjifikanti mal-proteini tal-plażma u piż molekulari baxx ta' komposti fiżjoloġiċi, biex jiffirma kumplessi varji ta' cobalamin-(III) bis-sostituzzjoni tal-ligand hydroxo. Ic-cobalamins-(III) b'piż molekulari baxx li ffurmaw, li jinkludu hydroxocobalamin, huma msejġha cobalamins-(III) ħielsa; it-total ta' cobalamins ħielsa u ta' dawk imwahħlin mal-proteini jisseyġah cobalamins-(III) totali. Sabiex tirrifletti l- espożizzjoni għat-total tad-derivattivi kollha, il-farmakokinetika ta' cobalamins-(III) kienet investigata minflok dik ta' hydroxocobalamin, li kienet teħtieġ l-unità tal-konċentrazzjoni $\mu\text{g eq/mL}$ (i.e. l-entità cobalamin-(III) mingħajr ligand speċifiku).

Il-farmakokinetika proporzjonali għad-doża kienet osservata wara l-ghoti ta' doża waħda ġol-vini ta' 2.5 sa 10 g ta' Cyanokit f' voluntiera b' saħħithom. Il-medja tal-valuri tas- C_{max} ta' cobalamins-(III) ħielsa u dawk totali, ta' 113 u 579 $\mu\text{g eq/mL}$ rispettivament, kienet stabbilita wara doża ta' 5 g ta' Cyanokit (id-doża inizjali rakkomandata). Bl-istess mod, il-medja tal-valuri ħielsa u totali tas- C_{max} ta' cobalamins-(III), ta' 197 u 995 $\mu\text{g eq/mL}$ rispettivament, kienet stabbilita wara doża ta' 10 g ta' Cyanokit. Il-medja predominanti ħielsa u totali tal-*half-life* ta' cobalamins-(III) kienet ta' madwar 26 sa 31 siegħa fil-livell tad-doża ta' 5 u 10 g.

Il-medja ta' l-ammont totali ta' cobalamins-(III) li tneħħew fl-awrina matul il-perjodu ta' ġbir ta' 72 siegħa kienet ta' madwar 60% ta' doża ta' 5 g u madwar 50% ta' doża ta' 10 g ta' Cyanokit. Globalment, it-tneħħija totali permezz ta' l-awrina kienet ikkalkulata li hi mill-inqas 60 sa 70% tad-doża li tkun ingħatat. Il-maġġoranza tat-tneħħija fl-awrina seħħet matul l-ewwel 24 siegħa, iżda awrina ta' kulur aħmar kienet osservata sa 35 jum wara l-infuzjoni ġol-vini.

Meta normalizzati għal piż tal-ġisem, pazjenti rġiel u nisa ma żvelaw l-ebda differenzi maġġuri fil-plażma u fil-parametri farmakokinetiċi ta' l-awrina ta' cobalamins-(III) ħielsa u totali, wara l-ghoti ta' 5 g jew 10 g ta' Cyanokit.

F' pazjenti li jkunu avvelenati b' cyanide, hydroxocobalamin hu mistenni li jingħaqad ma' cyanide biex jiffirma cyanocobalamin, li jitneħħa fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' cobalamins-(III) totali f' din il-popolazzjoni tista' tkun affettwata mill-ammont ta' cyanide fil-ġisem, għax cyanocobalamin kien irrappurtat li juri *half-life* li hi 2-3 darbiet iktar baxxa mil-cobalamins-(III) totali f' voluntiera b' saħħithom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi fniek li kienu taħt l-effett tal-loppju, hydroxocobalamin ħoloq effetti emodinamiċi (zieda fil-medja arterjali tal-pressjoni tad-demmu u fir-reżistenza periferali totali, tnaqqis fir-risultat kardijaku) relatati man-natura tiegħu ta' nitric oxide-*scavenging*.

L-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ma kien identifikat, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži waħidhom u ripetuti u ta' l-effett tossiku fuq il-ġeni. Instab li l-fwied u l-kliewi kienu l-organi li l-aktar li kienu fil-mira. Madankollu, is-sejbiet kienu osservati biss f' livelli ta' espożizzjoni li kienu kkunsidrati li huma oghla mill-espożizzjoni massima fil-bniedem, li tindika rilevanza limitata għall-użu kliniku. Partikolarment, il-fibrozi tal-fwied kienet osservata fil-klieb wara l-ghoti ta' hydroxocobalamin għal 4 ġimghat f' doża ta' 300 mg/kg. Ma tantx hemm rilevanza ta' din is-sejba għall-bniedem, għax ma kinitx irrappurtata fi studji li saru fuq medda qasira ta' żmien b' hydroxocobalamin.

It-tossiċità waqt l-iżvilupp, li tinkludi t-teratogeniċità kienet osservata fil-firien u fil-fniek f' livelli ta' doża ta' 150 mg/kg u oghla mogħtija kuljum matul l-organogenezi. Id-doża ta' 150 mg/kg tikkorrispondi bejn wieħed u iehor għad-doża umana massima rakkomandata.

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar il-fertilità ta' l-irgiel u tan-nisa, kif ukoll dwar l-izvilupp ta' qabel u wara t-twelid. Hydroxocobalamin ma kienx evalwat għall-potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

L-inkompatibilità fiżika (formazzjoni ta' partiċelli) kienet osservata mat-taħlita fis-soluzzjoni rikostitwita ta' hydroxocobalamin u l-prodotti mediċinali li ġejjin: diazepam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, phenytoin sodium, propofol u thiopental.

L-inkompatibilità kimika kienet osservata mat-taħlita fis-soluzzjoni rikostitwita ta' hydroxocobalamin u l-prodotti mediċinali li ġejjin: epinephrine, lidocaine hydrochloride, adenosine, atropine, midazolam, ketamin, succinylcholine chloride, amiodarone hydrochloride, sodium bicarbonate, sodium thiosulfate, sodium nitrite, u kienet irrappurtata ma' ascorbic acid.

Konsegwentement, dawn il-prodotti mediċinali u prodotti oħrajn m'għandhomx jingħataw kontemporaneament minn ġo l-istess linja tal-vini bħal hydroxocobalamin.

L-għoti fl-istess hin ta' hydroxocobalamin u ta' prodotti tad-demem (demem sħiħ, ċelluli homor ippakkjati, koncentrat tal-plejtlits u plazma friska ffrizata) minn ġo l-istess linja tal-vini mhux rakkomandat.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Għal skopijiet ta' użu ambulatorju, Cyanokit jista' jkun espost waqt perjodi qosra għal varjazzjonijiet tat-temperatura waqt it-trasport normali (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 40°C), trasport fid-deżert (4 ijiem espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 60°C) u ċikli ta' ffrizar/iddefrostjar (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn -20°C sa 40°C). Jekk dawn il-kundizzjonijiet temporanji jkunu nqabżu, il-prodott għandu jintrema.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita b' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) intweriet għal 6 sigħat f'temperatura ta' bejn 2°C sa 40°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' l-utent u normalment ma jkunx itwal minn 6 sigħat f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett wieħed ta' 250 mL magħmul minn ħġieġ ta' Tip I bla kulur, magħluq b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u b'għatu ta' l-aluminju b'għatu tal-plastik.

Kull pakkett fih kunjett wiehed ippakkjat f'kaxxa wahda tal-kartun, strument wiehed sterili għat-trasferiment, sett wiehed sterili ta' infużjoni għol-vini u kateter sterili qasir wiehed għall-ghoti lit-tfal.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Il-kunjett għandu jiġi rikostitwit b'200 mL ta' diluwent bl-użu ta' strument sterili għat-trasferiment li hu pprovdut. Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) hi d-diluwent rakkomandat. Huwa biss meta soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) ma tkunx disponibbli, li tista' tintuża wkoll soluzzjoni ta' Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-kunjett ta' Cyanokit għandu jixxengel jew jinqaleb għal mill-inqas minuta biex thallat is-soluzzjoni. M'għandux jithawwad, għax it-tahwid tal-kunjett jista' jikkawża r-ragħwa, u għaldaqstant jagħmel l-iċċekkjar tar-rikostituzzjoni inqas faċli. Minhabba li s-soluzzjoni rikostitwita hi soluzzjoni ta' kulur aħmar skur, xi partikuli li ma jinhallux jistgħu ma jkunux jidhru. Imbagħad, is-sett tal-infużjoni għol-vini pprovdut fil-kitt irid jintuża għax jinkludi filtru adattat u għandu jkun ipprajmat bis-soluzzjoni rikostitwita.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Novembru, 2007
Data tal-aħhar tiġdid: 20 ta' Lulju, 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Santé S.A.S.
Centre de Production de Semoy
2, rue du Pressoir Vert
F-54400 Semoy
Franza

Jew

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

Jew

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 2.5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b' 100 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Żewġ kunjetti
Żewġ strumenti għat-trasferiment.
Sett wiehed ta' l-infuzjoni għal ġol-vini.
Kateter qasir wiehed għall-ġhoti lit-tfal.

Dan il-kitt ma fihx diluwent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett għall-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu ambulatorju.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 2.5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b' 100 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Kunjett wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 2.5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b' 100 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni li fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

STICKER EDUKATTIV MEDIKU JEW TAL-PROFESSJONISTI FIL-QASAM TAS-SAHHA

“Biex jitwahhal mar-rekord mediku tal-pazjent:

Cyanokit inghata lil dan il-pazjent.

Cyanokit jista' jinterferixxi ma' l-evalwazzjoni tal-hruq (hmura tal-ġilda) u testijiet tal-laboratorju u jista' jikkawża li l-magni tal-omodjalisi jieqfu (ara Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).”

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Il-kunjett fih 5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b'200 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Kunjett wiehed
Strument wiehed għat-trasferiment.
Sett wiehed ta' l-infuzjoni għal ġol-vini.
Kateter qasir wiehed għall-ġhoti lit-tfal.

Dan il-kitt ma fihx diluwent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett għall-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu ambulatorju.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Il-kunjett fih 5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b'200 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Kunjett wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyanokit 5 g trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Hydroxocobalamin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Il-kunjett fih 5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b'200 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni li fih 5 g ta' hydroxocobalamin.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/420/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

STICKER EDUKATTIV MEDIKU JEW TAL-PROFESSJONISTI FIL-QASAM TAS-SAHHA

“Biex jitwahhal mar-rekord mediku tal-pazjent:

Cyanokit inghata lil dan il-pazjent.

Cyanokit jista' jinterferixxi ma' l-evalwazzjoni tal-hruq (hmura tal-gilda) u testijiet tal-laboratorju u jista' jikkawza li l-magni tal-emodjalisi jieqfu (ara Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).”

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Cyanokit 2.5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni hydroxocobalamin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Cyanokit u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża Cyanokit
3. Kif jintuża Cyanokit
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Cyanokit
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cyanokit u għalxiex jintuża

Cyanokit fih is-sustanza attvia hydroxocobalamin.

Cyanokit hu antidotu għat-trattament ta' avvelenament magħruf jew suspettat b'cyanide fil-meded kollha ta' età.

Cyanokit għandu jingħata flimkien ma' mizuri adegwati ta' dekontaminazzjoni u support.

Cyanide hu kimika velenuża ħafna. L-avvelenament b'cyanide jista' jkun ikkawżat mill-espożizzjoni għal duħħan minn nirien fid-dar jew industrijali, għid jew bligh bin-nifs ta' cyanide, jew b'kuntatt ma' cyanide fuq il-ġilda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża Cyanokit

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist fil-qasam mediku iehor tat-trattament tas-sahha

- jekk inti allergiku/a għal hydroxocobalamin jew vitamina B₁₂. Dan irid ikun ikkunsidrat qabel ma inti tkun trattat/a b' Cyanokit.
- li inti kont trattat/a b' Cyanokit jekk ikollok bżonn ta' dawn li ġejjin:
 - kwalunkwe testijiet tad-demem jew tal-awrina. Cyanokit, jista' jibdel ir-riżultati ta' dawn it-testijiet.
 - evalwazzjoni ta' hruq. Cyanokit jista' jinterferixxi mal-evalwazzjoni għax jikkawża kulur aħmar tal-ġilda.
 - emodijalizi. Cyanokit jista' jwassal biex il-magni tal-emodijalizi jintfew sakemm jiġi eliminat mid-demem (mill-inqas 5.5 sa 6.5 jiem).
 - monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi: Cyanokit jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi u kristalli fl-awrina.

Mediċini oħra u Cyanokit

Għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist fil-qasam mediku iehor jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Informazzjoni dettaljata għat-tabib tiegħek jew għal professjonist fil-qasam mediku ieħor dwar l-ghoti fl-istess hin ta' Cyanokit ma' medicini oħrajn jinsab fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-Immaniġġjar').

Tqala u treddigh

Din il-medicina hi trattament ta' emergenza. Tista' tinghata matul it-tqala u waqt it-treddigh. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk kont tqila jew jekk tahseb li kont tqila matul it-trattament b' Cyanokit.

It-tabib tiegħek ser jirrakkomandalek biex tieqaf tredda' wara l-kura b' Cyanokit.

3. Kif jintuza Cyanokit

It-tabib tiegħek jew il-professjonist fil-qasam mediku ser jagħtik Cyanokit permezz ta' infużjoni go vina. Jista' jkollok bżonn ta' infużjoni wahda jew żewġ infużjonijiet.

Ser tinghata l-ewwel infużjoni ta' Cyanokit fuq perjodu ta' 15-il minuta. Għall-adulti, id-doża inizjali hi ta' 5 g. Għat-ftal, hi ta' 70 mg/kg ta' piż tal-ġisem, sa doża massima ta' 5 g. Jekk tkun teħtieġ it-tieni infużjoni, din ser tinghatale fuq perjodu ta' 15-il minuta sa sagħtejn. Dan jiddependi minn kemm hu serju l-avveniment. Id-doża massima rakkomandata hi ta' 10 g għall-adulti, u 140 mg/kg fit-ftal sa massimu ta' 10 g.

Struzzjonijiet dettaljati għat-tabib tiegħek jew għal professjonist fil-qasam mediku dwar kif ikun ippreparat Cyanokit għall-infużjoni u kif tiddetermina d-doża jinsabu fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar').

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jkunu mistennija (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

Allergija (sensittività eċċessiva)

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi li ġejjin matul jew wara dan it-trattament:

- nefha madwar l-ghajnejn, xufftejn, ilsien, gerżuma jew idejn
- diffikultajiet biex tiehu n-nifs, ħanqa, diffikultà biex titkellem
- ħmura fil-ġilda, raxx bħal dak ikkawżat mill-ħurrieq (urtikarja) jew ħakk.

Effetti sekondarji bħal dawn jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni immedjata.

Problemi tal-qalb u tal-pessjoni tad-demmm

- sintomi bħal uġiġħ ta' ras jew sturdament, għax dawn jistgħu jkunu minħabba zieda fil-pessjoni tad-demmm. Din iż-żieda fil-pessjoni tad-demmm isseħħ b'mod speċjali fit-tmjem ta' dan it-trattament, u normalment tgħaddi fi żmien diversi sigħat
- tahbit tal-qalb irregolari
- ħmura tal-wiċċ (fwawar).

Tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm u tahbit iktar mgħaġġel tal-qalb kienu osservat ukoll f'pazjenti li jkollhom avveniment b' cyanide.

Problemi biex tiehu n-nifs u tas-sider

- fluwidu fis-sider (hruġ ta' likwidu mill-plewra)
- diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- sensazzjoni ta' tagħfis fil-gerżuma
- gerżuma xotta
- pressjoni fis-sider.

Problemi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

- ħsara fil-kliewi bħal indeboliment akut tal-kliewi u kristalli fl-awrina.
- awrina ta' lewn aħmar.

Il-pazjenti kollha se jkollhom awrina ta' lewn aħmar skur pjuttost ovvju matul l-ewwel tlett ijiem wara l-ġhoti. Il-lewn tal-urina jista' jidm sa 35 ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit. Dan il-kulur aħmar m'għandu l-ebda konsegwenza ohra fuq il-ġisem tiegħek.

Problemi gastrointestinali (diġestivi)

- skomdu fl-istonku tiegħek
- indiġestjoni
- dijarea
- thossok imdardar (nawsja)
- ħass ħażin
- diffikultà biex tibra'.

Problemi ta' l-ghajnejn

- nefha, irritazzjoni, ħmura.

Reazzjonijiet tal-ġilda

- Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti se jkollhom lewn aħmar riversibbli fil-ġilda u l-membrani li jiksu kavitajiet tal-ġisem (membrani mukużi) li jista' jidm sa 15-il ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit.
- lezzjonijiet qishom b'żieqa fuq il-ġilda (raxx bil-ponot). Dawn jistgħu jidmu għal diversi ġimgħat, u jaffettwaw primarjament il-wiċċ u l-ġhonq.
- infjammazzjoni fil-parti tal-ġisem fejn il-medicina ngħatat bħala infużjoni.

Effetti sekondarji ohrajn

- nuqqas ta' kwiet
- problemi fil-memorja
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- nefha ta' l-ghiekiesi
- tibdil fir-riżultati ta' testijiet tad-demem għal ċerti ċelluli bojod tad-demem (limfoċiti)
- plazma kkulurita, li tista' tikkawża zieda jew tnaqqis artifiċjali fil-livelli ta' ċerti parametri tal-laboratorju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif jinhażen Cyanokit

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett, il-kaxxa tal-kartun u l-kartuna wara JIS.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għal skopijiet ta' użu ambulatorju, Cyanokit jista' jkun espost waqt perjodi qosra għal varjazzjonijiet tat-temperatura

- waqt it-trasport normali (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 40°C)
- trasport fid-deżert (4 ijiem espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 60°C) u
- cikli ta' ffrizar/iddefrostjar (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn -20°C sa 40°C).

Għal kundizzjonijiet ta' hażna ta' mediċinali rikonstitwiti, ara 'Struzzjonijiet dwar l-immanigġjar' fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Cyanokit

- Is-sustanza attiva hi hydroxocobalamin. Kull kunjett fih 2.5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b' 100 mL ta' diluwent, kull millilitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.
- Is-sustanza l-oħra hi hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

Kif jidher Cyanokit u l-kontenut tal-pakkett

Cyanokit trab għal soluzzjoni għall-infużjoni hu trab kristallin aħmar skur fornut f' kunjett tal-ħġieġ magħluq b' tapp tal-lastku tal-bromobutyl u għatu ta' l-aluminju b' għatu tal-plastik.

Kull pakkett fih żewġ kunjetti (kull kunjett hu ppakkjat f' kaxxa wahda tal-kartun), żewġ strumenti sterili għat-trasferiment, sett wiehed sterili ta' infużjoni ġol-vini u kateter sterili qasir wiehed għall-ghoti lit-tfal.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

Manifattur

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

Jew

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

Jew

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar

It-trattament ta' avvelenament b'cyanide jrid jinkludi attenzjoni immedjata għall-ftuħ tal-passaġġ tan-nifs, ossiġinazzjoni u idratazzjoni adegwati, sapport kardjovaskulari u l-immaniġġjar tal-puplesiji. Trid tinghata konsiderazzjoni għal mizuri ta' dekontaminazzjoni bbażati fuq ir-rota ta' l-espożizzjoni.

Cyanokit ma jissostitwixxi it-terapija bl-ossiġnu u ma jridx jittardja t-thejjija tal-mizuri msemmija hawn fuq.

Il-preżenza u l-grad ta' avvelenament b'cyanide ta' spiss ma jkunux maghrufa inizjalment. Madankollu, jekk tkun ippjanata determinazzjoni tal-livell ta' cyanide fid-dem, hu rakkomandat li l-kampjun tad-dem jittiehed qabel il-bidu tal-kura b' Cyanokit.

M'hemm l-ebda test li hu komunement disponibbli mgħaġġel u li jikkonferma l-preżenza ta' cyanide fid-dem. Id-deċizjonijiet dwar it-trattament jridu jsiru abbażi ta' l-istorja klinika u/jew sinjali u sintomi ta' intossikazzjoni ta' cyanide. Jekk ikun hemm suspett kliniku ta' avvelenament b'cyanide, hu rakkomandat bis-saħħa li Cyanokit jinghata minghajr dewmien.

It-thejjija ta' Cyanokit

Kull kunjett għandu jkun rikostitwit **b'100 mL ta' diluwent** bl-użu ta' strumenti sterili għat-trasferiment li hu provdut. **Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%)** hi d-diluwent rakkomandat. Huwa biss meta soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) ma tkunx disponibbli, li tista' tintuża wkoll soluzzjoni ta' Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-kunjett ta' Cyanokit għandu jixxengel jew jinqaleb għal mill-inqas 30 sekonda biex thallat is-soluzzjoni. M'għandux jithawwad, għax it-taħwid tal-kunjett jista' jikkawża r-ragħwa, u għaldaqstant jagħmel l-iċċekkjar tar-rikostituzzjoni inqas faċli. Minhabba li s-soluzzjoni rikostitwita hi soluzzjoni ta' kulur aħmar skur, xi partikuli li ma jinħallux jistgħu ma jkunux jidhru. Imbagħad, is-sett tal-infużjoni ġol-vini pprovdut fil-kitt irid jintuża għax jinkludi filtru adattat u għandu jkun ipprajmat bis-soluzzjoni rikostitwita. Jekk ikun hemm bżonn irreperti din il-proċedura bit-tieni kunjett.

Požoloġija

Doża inizjali

Adulti: Id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 5 g (2 x 100 mL).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Piż tal-ġisem f'kg	5	10	20	30	40	50	60
Doża inizjali fi g	0.35	0.70	1.40	2.10	2.80	3.50	4.20
f'mL	14	28	56	84	112	140	168

Doża sussegwenti

Skond is-serjeta' ta' l-avvelenament u r-rispons kliniku, tista' tingħata t-tieni doża.

Adulti: Id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 5 g (2 x 100 mL).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Doża massima

Adulti: Id-doża massima totali rakkomandata hi 10 g.

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 140 mg/kg, u ma taqbiżx l-10 g.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ f'dawn il-pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża inizjali ta' Cyanokit tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 15-il minuta.

Ir-rata ta' l-infużjoni ġol-vini għat-tieni doża tvarja minn 15-il minuta (għal pazjenti li huma estremament instabbli) sa sagħtejn, skond il-kundizzjoni tal-pazjent.

L-għoti fl-istess hin ta' Cyanokit u prodotti oħrajn

Cyanokit m'għandux jithallat ma' diluwentu oħrajn hlief 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew soluzzjoni Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Billi inkompatibilitajiet fiżiċi u kimiċi kienu osservati f'numru ta' prodotti mediċinali magħzula li jintużaw b'mod frekwenti f'tentattivi tar-risuxitazzjoni, dawn il-prodotti mediċinali u prodotti oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess linja tal-vini bħal hydroxocobalamin.

Jekk il-prodotti tad-demem (demem shiħ, ċelluli homor ippakkjati, konċentrat tal-plejtlits u plazma friska iffriżata) u hydroxocobalamin jingħataw fl-istess hin, l-użu ta' linji separati tal-vini (preferibbilment fuq estrematijiet kontralaterali) hu rakkomandat (ara sezzjoni 6.2).

Kumbinazzjoni b'antidotu ieħor ta' cyanide: L-inkompatibilità kimika kienet osservata ma' sodium thiosulfate u sodium nitrite. Jekk issir id-deċiżjoni li jingħata antidotu ieħor ta' cyanide ma' Cyanokit, dawn il-prodotti mediċinali ma jridux jingħataw fl-istess hin go l-istess linja tal-vini.

Stabbiltà tas-soluzzjoni rikostitwita waqt l-użu

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) intweriet għal 6 sigħat f'temperatura ta' bejn 2°C sa 40°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' l-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 6 sigħat f'temperatura ta' 2 sa 8°C.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Cyanokit 5 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni hydroxocobalamin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Cyanokit u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża Cyanokit
3. Kif jintuża Cyanokit
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Cyanokit
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cyanokit u għalxiex jintuża

Cyanokit fih is-sustanza attvia hydroxocobalamin.

Cyanokit hu antidotu għat-trattament ta' avvelenament magħruf jew suspettat b'cyanide fil-meded kollha ta' età.

Cyanokit għandu jingħata flimkien ma' mizuri adegwati ta' dekontaminazzjoni u sapport.

Cyanide hu kimika velenuża hafna. L-avvelenament b'cyanide jista' jkun ikkawżat mill-espożizzjoni għal duhhan minn nirien fid-dar jew industrijali, għid jew bligh bin-nifs ta' cyanide, jew b'kuntatt ma' cyanide fuq il-ġilda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża Cyanokit

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist fil-qasam mediku iehor tat-trattament tas-sahha

- jekk inti allergiku/a għal hydroxocobalamin jew vitamina B₁₂. Dan irid ikun ikkunsidrat qabel ma inti tkun trattat/a b' Cyanokit.
- li inti kont trattat/a b' Cyanokit jekk ikollok bżonn ta' dawn li ġejjin:
 - kwalunkwe testijiet tad-demem jew tal-awrina. Cyanokit, jista' jibdel ir-riżultati ta' dawn it-testijiet.
 - evalwazzjoni ta' hruq. Cyanokit jista' jinterferixxi mal-evalwazzjoni għax jikkawża kulur aħmar tal-ġilda.
 - emodijalizi. Cyanokit jista' jwassal biex il-magni tal-emodijalizi jintfew sakemm jiġi eliminat mid-demem (mill-inqas 5.5 sa 6.5 jiem).
 - monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi: Cyanokit jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi u kristalli fl-awrina.

Mediċini oħra u Cyanokit

Għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist fil-qasam mediku iehor jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Informazzjoni dettaljata għat-tabib tiegħek jew għal professjonist fil-qasam mediku ieħor dwar l-għoti fl-istess hin ta' Cyanokit ma' mediċini oħrajn jinsab fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-Immaniġġjar').

Tqala u treddigh

Din il-mediċina hi trattament ta' emergenza. Tista' tinghata matul it-tqala u waqt it-treddigh. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk kont tqila jew jekk taħseb li kont tqila matul it-trattament b' Cyanokit.

It-tabib tiegħek ser jirrakkomandalek biex tieqaf tredda' wara l-kura b' Cyanokit.

3. Kif jintuza Cyanokit

It-tabib tiegħek jew il-professjonist fil-qasam mediku ser jagħtik Cyanokit permezz ta' infużjoni go vina. Jista' jkollok bżonn ta' infużjoni waħda jew żewġ infużjonijiet.

Ser tinghata l-ewwel infużjoni ta' Cyanokit fuq perjodu ta' 15-il minuta. Għall-adulti, id-doża inizjali hi ta' 5 g. Għat-ftal, hi ta' 70 mg/kg ta' piż tal-ġisem, sa doża massima ta' 5 g. Jekk tkun teħtieġ it-tieni infużjoni, din ser tinghatale fuq perjodu ta' 15-il minuta sa sagħtejn. Dan jiddependi minn kemm hu serju l-avveniment. Id-doża massima rakkomandata hi ta' 10 g għall-adulti, u 140 mg/kg fit-ftal sa massimu ta' 10 g.

Struzzjonijiet dettaljati għat-tabib tiegħek jew għal professjonist fil-qasam mediku dwar kif ikun ippreparat Cyanokit għall-infużjoni u kif tiddetermina d-doża jinsabu fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar').

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jkunu mistennija (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

Allergija (sensittività eċċessiva)

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi li ġejjin matul jew wara dan it-trattament:

- nefha madwar l-ghajnejn, xufftejn, ilsien, gerżuma jew idejn
- diffikultajiet biex tiehu n-nifs, ħanqa, diffikultà biex titkellem
- ħmura fil-ġilda, raxx bħal dak ikkawżat mill-ħurrieq (urtikarja) jew ħakk.

Effetti sekondarji bħal dawn jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni immedjata.

Problemi tal-qalb u tal-pressjoni tad-demm

- sintomi bħal uġiġħ ta' ras jew sturdament, għax dawn jistgħu jkunu minhabba zieda fil-pressjoni tad-demm. Din iż-żieda fil-pressjoni tad-demm isseħħ b'mod speċjali fit-tmjem ta' dan it-trattament, u normalment tgħaddi fi żmien diversi sigħat
- taħbit tal-qalb irregolari
- ħmura tal-wiċċ (fwawar).

Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm u taħbit iktar mgħaġġel tal-qalb kienu osservat ukoll f'pazjenti li jkollhom avveniment b' cyanide.

Problemi biex tiehu n-nifs u tas-sider

- fluwidu fis-sider (hruġ ta' likwidu mill-plewra)
- diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- sensazzjoni ta' tagħfis fil-gerżuma
- gerżuma xotta
- pressjoni fis-sider.

Problemi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

- ħsara fil-kliwi bħal indeboliment akut tal-kliwi u kristalli fl-awrina.
- awrina ta' lewn aħmar.

Il-pazjenti kollha se jkollhom awrina ta' lewn aħmar skur pjuttost ovvju matul l-ewwel tlett ijiem wara l-ġhoti. Il-lewn tal-urina jista' jidm sa 35 ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit. Dan il-kulur aħmar m'għandu l-ebda konsegwenza ohra fuq il-ġisem tiegħek.

Problemi gastrointestinali (diġestivi)

- skomdu fl-istonku tiegħek
- indiġestjoni
- dijarea
- thossok imdardar (nawsja)
- ħass ħażin
- diffikultà biex tibra'.

Problemi ta' l-ghajnejn

- nefha, irritazzjoni, ħmura.

Reazzjonijiet tal-ġilda

- Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti se jkollhom lewn aħmar riversibbli fil-ġilda u l-membrani li jiksu kavitajiet tal-ġisem (membrani mukużi) li jista' jidm sa 15-il ġurnata wara l-ġhoti ta' Cyanokit.
- lezjonijiet qishom b'żieqa fuq il-ġilda (raxx bil-ponot). Dawn jistgħu jidmu għal diversi ġimgħat, u jaffettwaw primarjament il-wiċċ u l-ghonq.
- infjammazzjoni fil-parti tal-ġisem fejn il-medicina nġhatat bħala infuzjoni.

Effetti sekondarji oħrajn

- nuqqas ta' kwiet
- problemi fil-memorja
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- nefha ta' l-ghokiesi
- tibdil fir-riżultati ta' testijiet tad-demmm għal ċerti ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti)
- plazma kkulurita, li tista' tikkawża zieda jew tnaqqis artifiċjali fil-livelli ta' ċerti parametri tal-laboratorju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif jinhażen Cyanokit

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett, il-kaxxa tal-kartun u l-kartuna wara JIS.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għal skopijiet ta' użu ambulatorju, Cyanokit jista' jkun espost waqt perjodi qosra għal varjazzjonijiet tat-temperatura

- waqt it-trasport normali (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 40°C)
- trasport fid-deżert (4 ijiem espost għal temperaturi li jvarjaw minn 5°C sa 60°C) u
- cikli ta' ffrizar/iddefrostjar (15-il jum espost għal temperaturi li jvarjaw minn -20°C sa 40°C).

Għal kundizzjonijiet ta' hażna ta' mediċinali rikonstitwiti, ara 'Struzzjonijiet dwar l-immanigġjar' fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Cyanokit

- Is-sustanza attiva hi hydroxocobalamin. Il-kunjett fih 5 g ta' hydroxocobalamin. Wara r-rikostituzzjoni b'200 mL ta' diluwent, kull millitru tas-soluzzjoni rikostitwita jkun fih 25 mg ta' hydroxocobalamin.
- Is-sustanza l-oħra hi hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

Kif jidher Cyanokit u l-kontenut tal-pakkett

Cyanokit trab għal soluzzjoni għall-infużjoni hu trab kristallin aħmar skur fornut f'kunjett tal-ħġieg magħluq b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u għatu ta' l-aluminju b'għatu tal-plastik.

Kull pakkett fih kunjett wiehed ippakkjat f'kaxxa tal-kartun wahda, strument wiehed sterili għat-trasferiment, sett wiehed sterili ta' infużjoni ġol-vini u kateter sterili qasir wiehed għall-ġhoti lit-tfal.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Il-Belġju

Manifattur

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

Jew

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Il-Belġju

Jew

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar

It-trattament ta' avvelenament b'cyanide jrid jinkludi attenzjoni immedjata għall-ftuħ tal-passaġġ tan-nifs, ossiġinazzjoni u idratazzjoni adegwati, sapport kardjovaskulari u l-immaniġġjar tal-puplesiji. Trid tinghata konsiderazzjoni għal mizuri ta' dekontaminazzjoni bbażati fuq ir-rota ta' l-espożizzjoni.

Cyanokit ma jissostitwixxi it-terapija bl-ossiġnu u ma jridx jittardja t-thejjija tal-mizuri msemmija hawn fuq.

Il-preżenza u l-grad ta' avvelenament b'cyanide ta' spiss ma jkunux maghrufa inizjalment. Madankollu, jekk tkun ippjanata determinazzjoni tal-livell ta' cyanide fid-dem, hu rakkomandat li l-kampjun tad-dem jittiehed qabel il-bidu tal-kura b' Cyanokit.

M'hemm l-ebda test li hu komunement disponibbli mgħaġġel u li jikkonferma l-preżenza ta' cyanide fid-dem. Id-deċiżjonijiet dwar it-trattament jridu jsiru abbażi ta' l-istorja klinika u/jew sinjali u sintomi ta' intossikazzjoni ta' cyanide. Jekk ikun hemm suspett kliniku ta' avvelenament b'cyanide, hu rakkomandat bis-saħħa li Cyanokit jinghata minghajr dewmien.

It-thejjija ta' Cyanokit

Il-kunjett għandu jkun rikostitwit **b'200 mL ta' diluwent** bl-użu ta' strumenti sterili għat-trasferiment li hu provdut. **Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%)** hi d-diluwent rakkomandat. Huwa biss meta soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) ma tkunx disponibbli, li tista' tintuża wkoll soluzzjoni ta' Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-kunjett ta' Cyanokit għandu jixxengel jew jinqaleb għal mill-inqas minuta biex thallat is-soluzzjoni. M'għandux jithawwad, għax it-tahwid tal-kunjett jista' jikkawża r-ragħwa, u għaldaqstant jagħmel l-iċċekkjar tar-rikostituzzjoni inqas faċli. Minhabba li s-soluzzjoni rikostitwita hi soluzzjoni ta' kulur aħmar skur, xi partikuli li ma jinhallux jistgħu ma jkunux jidhru. Imbagħad, is-sett tal-infuzjoni għalvini pprovdut fil-kitt irid jintuża għax jinkludi filtru adattat u għandu jkun ipprajmat bis-soluzzjoni rikostitwita.

Požoloġija

Doża inizjali

Adulti: Id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 5 g (200 mL, volum komplut tas-soluzzjoni rikostitwita).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża inizjali ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Piż tal-ġisem f'kg	5	10	20	30	40	50	60
Doża inizjali fi g	0.35	0.70	1.40	2.10	2.80	3.50	4.20
f'mL	14	28	56	84	112	140	168

Doża sussegwenti

Skond is-serjeta' ta' l-avvelenament u r-rispons kliniku, tista' tingħata t-tieni doża.

Adulti: Id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 5 g (200 mL, volum komplut tas-soluzzjoni rikostitwita).

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża sussegwenti ta' Cyanokit hi ta' 70 mg/kg piż tal-ġisem, u ma taqbiżx 5 g.

Doża massima

Adulti: Id-doża massima totali rakkomandata hi 10 g.

Popolazzjoni pedjatrika: Fi tfal żgħar sa adolexxenti (0 sa 18-il sena), id-doża massima totali rakkomandata hi ta' 140 mg/kg, u ma taqbiżx l-10 g.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'dawn il-pazjenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża inizjali ta' Cyanokit tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 15-il minuta.

Ir-rata ta' l-infużjoni ġol-vini għat-tieni doża tvarja minn 15-il minuta (għal pazjenti li huma estremament instabbli) sa sagħtejn, skond il-kundizzjoni tal-pazjent.

L-għoti fl-istess hin ta' Cyanokit u prodotti oħrajn

Cyanokit m'għandux jithallat ma' diluwentu oħrajn hliet 9 mg/mL ta' sodium chloride (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew soluzzjoni Lactated Ringer jew glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Billi inkompatibilitajiet fiżiċi u kimiċi kienu osservati f'numru ta' prodotti mediċinali magħżula li jintużaw b'mod frekwenti f'tentattivi tar-risuxitazzjoni, dawn il-prodotti mediċinali u prodotti oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess linja tal-vini bħal hydroxocobalamin.

Jekk il-prodotti tad-demem (demem sħiħ, ċelluli homor ippakkjati, konċentrat tal-plejtlits u plazma friska iffriżata) u hydroxocobalamin jingħataw fl-istess hin, l-użu ta' linji separati tal-vini (preferibbilment fuq estrematijiet kontralaterali) hu rakkomandat (ara sezzjoni 6.2).

Kumbinazzjoni b'antidotu ieħor ta' cyanide: L-inkompatibilità kimika kienet osservata ma' sodium thiosulfate u sodium nitrite. Jekk issir id-deċiżjoni li jingħata antidotu ieħor ta' cyanide ma' Cyanokit, dawn il-prodotti mediċinali ma jridux jingħataw fl-istess ħin ġo l-istess linja tal-vini.

Stabbiltà tas-soluzzjoni rikostitwita waqt l-użu

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) intweriet għal 6 sigħat f'temperatura ta' bejn 2°C sa 40°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' l-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 6 sigħat f'temperatura ta' 2 sa 8°C.