

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cyanokit 2,5 g pó para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 g de hidroxocobalamina.  
Após reconstituição com 100 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó cristalino vermelho-escuro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da intoxicação por cianetos, conhecida ou suspeita, em todos os grupos etários.

Cyanokit deve ser administrado juntamente com medidas apropriadas de descontaminação e de suporte (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Dose inicial

*Adultos:* a dose inicial de Cyanokit é de 5 g (2 x 100 ml).

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose inicial de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

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

#### Dose subsequente

Dependendo da gravidade da intoxicação e da resposta clínica (ver secção 4.4), pode administrar-se uma segunda dose.

*Adultos:* a dose subsequente de Cyanokit é de 5 g (2 x 100 ml).

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose subsequente de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

## Dose máxima

*Adultos:* a dose máxima total recomendada é de 10 g.

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose máxima total recomendada é de 140 mg/kg, não excedendo 10 g.

## Compromisso Renal e Hepático

Embora a segurança e a eficácia da hidroxocolabalamina não tenha sido estudada em casos de compromisso renal e hepático, Cyanokit é administrado como terapêutica de emergência apenas numa situação aguda com risco de vida, não sendo necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

## Modo de administração

A dose inicial de Cyanokit é administrada por perfusão intravenosa durante 15 minutos.

A velocidade de perfusão da segunda dose varia entre 15 minutos (no caso de doentes extremamente instáveis) a 2 horas, em função do estado do doente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Não existem.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento da intoxicação por cianetos deve incluir atenção imediata à permeabilidade das vias respiratórias, adequação da oxigenação e hidratação, suporte cardiovascular e controlo das convulsões. Com base na via de exposição devem considerar-se medidas de descontaminação.

Cyanokit não substitui a oxigenoterapia e não deve atrasar a implementação das medidas acima indicadas.

A presença e a extensão da intoxicação por cianetos são, inicialmente, muitas vezes desconhecidas. Não existe um teste sanguíneo confirmativo de cianetos, rápido e amplamente disponível. As decisões terapêuticas devem ser tomadas com base na anamnese e/ou nos sinais e sintomas da intoxicação por cianetos.

A intoxicação por cianetos pode resultar da exposição aos fumos de incêndios em recintos fechados, de inalação, de ingestão ou de exposição dérmica. As fontes de intoxicação por cianetos incluem o ácido cianídrico e os seus sais, cianogénios, incluindo plantas cianogénicas, nitrilos alifáticos ou exposição prolongada ao nitroprussiato de sódio.

## Sinais e sintomas da intoxicação por cianetos

Os sinais e sintomas frequentes de intoxicação por cianetos incluem: náuseas, vómitos, cefaleias, estado mental alterado (ex., confusão, desorientação), opressão torácica, dispneia, taquipneia ou hiperpneia (precoce), bradipneia ou apneia (tardia), hipertensão (precoce) ou hipotensão (tardia), colapso cardiovascular, convulsões ou coma, midríase e concentração plasmática de lactato superior a 8 mmol/l.

Num enquadramento de feridos múltiplos, como terrorismo ou desastre químico, os sintomas de pânico, incluindo taquipneia e vómitos, podem simular os sinais precoces de intoxicação por cianetos. A presença de um estado mental alterado (confusão e desorientação) e/ou midríase é sugestiva de uma intoxicação por cianetos genuína.

### Inalação de fumos

Nem todas as vítimas de inalação de fumos terão necessariamente uma intoxicação por cianetos, mas podem apresentar-se com queimaduras, traumatismos e exposição a outras substâncias tóxicas que agravam o quadro clínico. Antes da administração de Cyanokit, recomenda-se o controlo das pessoas afetadas para detetar a presença dos seguintes:

- exposição a fumos de incêndio num recinto fechado
- fuligem à volta da boca, nariz e/ou orofaringe
- estado mental alterado

Neste enquadramento, a hipotensão e/ou uma concentração plasmática de lactato  $\geq 10$  mmol/l (superior à mencionada em sinais e sintomas devido ao facto de o monóxido de carbono contribuir para a acidemia láctica) são altamente sugestivos de intoxicação por cianetos. Na presença dos sinais acima referidos, não se deve adiar o tratamento com Cyanokit para obter uma concentração plasmática de lactato.

### Reações de hipersensibilidade

Uma hipersensibilidade conhecida à hidroxocobalamina ou à vitamina B<sub>12</sub> deve ser considerada na avaliação benefício-risco antes da administração de Cyanokit, visto que podem ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes medicados com hidroxocobalamina (ver secção 4.8).

### Alterações renais

Observaram-se cristais de oxalato na urina de voluntários aos quais tinha sido administrada hidroxocobalamina.

Foram reortados casos de falha renal aguda com necrose tubular aguda, falha renal e presença de cristais de oxalato de cálcio na urina em doentes tratados com hidroxocobalamina após envenenamento com cianetos, suspeito ou conhecido. nalguns casos foi necessário recorrer a hemodialise para obter recuperação (ver secção 4.8).

Assim, como precaução, após a administração de Cyanokit, deve ser realizada monitorização regular da função renal (incluindo a ureia no sangue e a creatinina sérica), durante 7 dias após a aplicação da droga.

### Aumento da tensão arterial

Pode ocorrer um aumento transitório da tensão arterial, geralmente assintomático, em doentes medicados com hidroxocobalamina. Observou-se o aumento máximo da tensão arterial próximo do fim da perfusão (ver secção 4.8).

### Efeitos no doseamento sanguíneo de cianetos

A hidroxocobalamina baixa as concentrações sanguíneas de cianetos. Embora a determinação da concentração sanguínea de cianetos não seja necessária e a mesma não deva adiar o tratamento com hidroxocobalamina, pode ser útil para documentação de intoxicação por cianetos. No caso de se planear a determinação sanguínea do nível de cianetos, recomenda-se que a amostra de sangue seja extraída antes do início do tratamento com Cyanokit.

### Interferência com a avaliação de queimaduras

Devido à sua cor vermelha intensa, a hidroxocobalamina tem o potencial de induzir uma coloração vermelha a nível da pele e, portanto, pode interferir na avaliação de queimaduras. Contudo, as lesões cutâneas, o edema e a dor são altamente sugestivos de queimaduras.

## Interferência com os testes laboratoriais

Devido à sua cor vermelha intensa, a hidroxocobalamina tem o potencial de interferir com a determinação de parâmetros laboratoriais (ex., bioquímica clínica, hematologia, coagulação e parâmetros urinários). Testes *in vitro* indicam que a extensão e a duração da interferência dependem de vários fatores, tais como a dose de hidroxocobalamina, analito, concentração do analito, metodologia, analisador, concentrações de cobalaminas-(III) incluindo a cianocobalamina e, em parte, do período de tempo entre a colheita da amostra e a determinação.

Com base em estudos *in vitro* e em dados farmacocinéticos obtidos em voluntários saudáveis, a tabela seguinte descreve a interferência com testes laboratoriais que pode ser observada após uma dose de 5 g de hidroxocobalamina. Pode esperar-se que a interferência após uma dose de 10 g tenha uma duração adicional de até cerca de mais 24 horas. A extensão e a duração da interferência em doentes com uma intoxicação por cianetos podem diferir de acordo com a gravidade da intoxicação. Os resultados podem variar consideravelmente de um analisador para outro, portanto, deve ter-se cuidado ao efetuar a notificação e interpretação dos resultados laboratoriais.

### **Interferências *in vitro* da hidroxocobalamina observadas com testes laboratoriais**

Parâmetro de laboratório	Não foi observada interferência	Artificialmente aumentado*	Artificialmente diminuído*	Imprevisível***	Duração da interferência após uma dose de 5 g
Bioquímica clínica	Cálcio Sódio Potássio Cloreto Ureia Gama glutamil-transferase (GGT)	Creatinina Bilirrubina total e conjugada** Triglicéridos Colesterol Proteína total Glucose Albumina Fosfatase alcalina	Alanina aminotransferase (ALT) Amilase	Fosfato Ácido úrico Aspartato aminotransferase (AST) Creatina cinase (CK) Isoenzima da creatina cinase MB (CKMB) Desidrogenase láctica (LDH)	24 horas, com exceção da bilirrubina (até 4 dias)
Hematologia	Eritrócitos Hematócrito Volume corpuscular médio (VCM) Leucócitos Linfócitos Monócitos Eosinófilos Neutrófilos Plaquetas	Hemoglobina (Hb) Hemoglobina corpuscular média (HCM) Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)			12-16 horas
Coagulação				Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) Tempo de protrombina (TP) Quick ou INR (Razão Normalizada Internacional)	24 horas

\* interferência  $\geq 10\%$  observada pelo menos num analisador

\*\* Artificialmente diminuída utilizando o método da reação diazo

\*\*\* Resultados inconsistentes

Analisadores utilizados: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys<sup>110</sup> (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA<sup>®</sup> Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

A hidroxocobalamina pode interferir com os parâmetros colorimétricos da urina. Os efeitos nestes testes duram normalmente 48 horas após uma dose de 5 g, mas podem persistir durante períodos mais longos. É necessário ter-se cuidado na interpretação dos testes urinários de colorimetria enquanto persistir a cromatúria.

### Interferência com a hemodiálise

Dada a sua cor vermelha escura, a hidroxocobalamina pode fazer com que os aparelhos de hemodiálise parem de funcionar devido a uma deteção errada de ‘fuga de sangue’. Este aspeto deve ser tido em consideração antes de se iniciar a hemodiálise em doentes tratados com hidroxocobalamina.

### Utilização com outros antídotos de cianetos

Não foi estabelecida a segurança da administração de outros antídotos de cianetos simultaneamente com Cyanokit (ver secção 6.2). Se for tomada a decisão de administrar um outro antídoto de cianetos com Cyanokit, estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente na mesma via intravenosa (ver secção 6.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos após exposição diária durante toda a organogénese (ver secção 5.3). Não existem dados suficientes sobre a utilização de hidroxocobalamina em mulheres grávidas e desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Contudo, tendo em consideração:

- que não serão administradas mais do que duas injeções de hidroxocobalamina,
- a condição de base com potencial risco de vida,
- a falta de tratamento alternativo,

a hidroxocobalamina pode ser administrada a uma mulher grávida.

No caso de gravidez conhecida na altura do tratamento com Cyanokit ou em que a gravidez só é conhecida após o tratamento com Cyanokit, solicita-se aos profissionais de saúde que notifiquem imediatamente a exposição durante a gravidez ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado e/ou Autoridades de Saúde e que efectuem cuidadosamente o seguimento da gravidez e do seu resultado.

### Amamentação

Como a hidroxocobalamina será administrada em situações com potencial risco de vida, a amamentação não constitui uma contra-indicação para a sua utilização. Na ausência de dados em lactentes, recomenda-se que a amamentação seja interrompida após a administração de Cyanokit.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Um total de 347 indivíduos foi exposto à hidroxocobalamina em estudos clínicos. Destes 347 indivíduos, 245 doentes tinham suspeita de exposição aos cianetos na altura da administração da

hidroxocobalamina. Os restantes 102 indivíduos eram indivíduos voluntários saudáveis que não tinham sido expostos aos cianetos na altura da administração da hidroxocobalamina.

#### Lista de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas em associação com a utilização de Cyanokit. Contudo, devido às limitações dos dados disponíveis, não é possível aplicar as estimativas das frequências:

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Diminuição da percentagem de linfócitos.

#### Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea, urticária e prurido.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Agitação.

#### Doenças do sistema nervoso

Alteração da memória; tonturas.

#### Afeções oculares

Edema, irritação, hiperemia ocular.

#### Cardiopatias

Extrassístoles ventriculares. Observou-se um aumento da frequência cardíaca em doentes intoxicados com cianetos.

#### Vasculopatias

Aumento transitório da tensão arterial que geralmente se resolve ao fim de algumas horas; afrontamentos. Observou-se uma diminuição da tensão arterial em doentes intoxicados com cianetos.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Derrame pleural, dispneia, aperto na garganta, garganta seca, desconforto torácico.

#### Doenças gastrointestinais

Desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, vómitos, náuseas, disfagia.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Coloração vermelha reversível da pele e das membranas mucosas. Na maioria dos doentes tal pode ocorrer até 15 dias após a administração de Cyanokit. Exantemas cutâneos pustulares que podem durar várias semanas e afetam principalmente a face e o pescoço.

## Doenças renais e urinárias

Falha renal aguda com necrose tubular, falha renal, presença de cristais de oxalato de cálcio na urina (ver secção 4.4.).

Cromatúria. todos os doentes apresentarão uma coloração vermelha escura da urina, bastante marcada, durante os primeiros três dias após a administração. A coloração da urina pode durar até 35 dias após a administração de Cyanokit (ver secção 4.4.).

## Perturbações gerais e alterações no local de administração

Cefaleia; reação no local de injeção; edema periférico.

## Exames complementares de diagnóstico

Cyanokit pode causar uma descoloração vermelha do plasma que pode produzir a elevação ou diminuição artificiais dos níveis de certos parâmetros laboratoriais (ver secção 4.4.).

## *População pediátrica*

Dados limitados em crianças (0 a 18 anos) tratadas com hidroxocobalamina não revelaram quaisquer diferenças no perfil de segurança da hidroxocobalamina entre adultos e crianças.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses elevadas até 15 g sem que tenham sido notificadas reações adversas específicas relacionadas com a dose. Se ocorrer uma sobredosagem, o tratamento é dirigido para o controlo dos sintomas. A hemodiálise pode ser eficaz nestas circunstâncias, mas só está indicada no caso de toxicidade significativa relacionada com a hidroxocobalamina. Contudo, a hidroxocobalamina, devido à sua cor vermelho intenso, pode interferir com o desempenho das máquinas de hemodiálise (ver secção 4.4.).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antídotos, código ATC: V03AB33

#### Mecanismo de ação

A ação da hidroxocobalamina no tratamento da intoxicação por cianetos baseia-se na sua capacidade de se ligar fortemente aos iões cianeto. Cada molécula de hidroxocobalamina pode ligar um ião cianeto, substituindo o ligando hidroxilo ligado ao ião trivalente de cobalto para formar a cianocobalamina. A cianocobalamina é um composto não tóxico, estável, que é excretado na urina.

#### Eficácia

Devido a considerações éticas, não foram realizados estudos controlados da eficácia no ser humano.



- Farmacologia animal

A eficácia da hidroxocobalamina foi examinada num estudo controlado em cães adultos intoxicados com cianetos. Os cães foram envenenados por administração intravenosa de uma dose letal de cianetos de potássio. Em seguida, os cães receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml, com 75 mg/kg ou 150 mg/kg de hidroxocobalamina, administrados por via intravenosa durante 7,5 minutos. As doses de 75 mg/kg e de 150 mg/kg são aproximadamente equivalentes a respetivamente 5 g e a 10 g de hidroxocobalamina no ser humano, não só com base no peso corporal mas também com base na  $C_{max}$  de hidroxocobalamina [cobalaminas-(III) totais, ver secção 5.2].

A sobrevida às 4 horas e no 14 dia foi significativamente maior nos grupos de dose de 75 mg/kg e 150 mg/kg de hidroxocobalamina em comparação com os cães que receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml isolado:

### Sobrevida de cães intoxicados com cianetos

Parâmetro	Tratamento		
	Cloreto de sódio 9 mg/ml (N=17)	Hidroxocobalamina	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Sobrevida na hora 4, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Sobrevida no dia 14, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

\*  $p < 0,025$

A histopatologia revelou lesões cerebrais que foram consistentes com hipoxia induzida por cianetos. A incidência de lesões cerebrais foi marcadamente inferior em cães que receberam 150 mg/kg de hidroxocobalamina do que em cães que receberam 75 mg/kg de hidroxocobalamina ou cloreto de sódio a 9 mg/ml.

A recuperação rápida e completa da hemodinâmica e, subsequentemente, dos gases sanguíneos, pH e lactato após intoxicação por cianetos contribuíram provavelmente para os melhores resultados dos animais tratados com hidroxocobalamina. A hidroxocobalamina diminuiu as concentrações de cianetos no sangue total de cerca de 120 nmol/ml para 30-40 nmol/ml no fim da perfusão, em comparação com 70 nmol/ml nos cães que receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml isolado.

- Doentes intoxicados com cianetos

Um total de 245 doentes com intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos foram incluídos nos estudos clínicos da eficácia de hidroxocobalamina como antídoto. A sobrevida foi de 58% nos 213 doentes cujos resultados eram conhecidos. Dos 89 doentes que morreram, 63 foram inicialmente encontrados em paragem cardíaca, sugerindo que muitos destes doentes tinham quase certamente sofrido uma lesão cerebral irreparável antes da administração de hidroxocobalamina. Entre os 144 doentes que não apresentaram paragem cardíaca inicial cujos resultados eram conhecidos, 118 (82%) sobreviveram. Além disso, em 34 doentes com concentrações conhecidas de cianetos acima do limiar letal ( $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ), 21 (62%) sobreviveram após o tratamento com hidroxocobalamina. A administração de hidroxocobalamina foi geralmente associada à normalização da tensão arterial (tensão arterial sistólica  $> 90 \text{ mmHg}$ ) em 17 de 21 doentes (81%) que tinham uma tensão arterial baixa (tensão arterial sistólica  $> 0$  e  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) após exposição aos cianetos. Nos casos em que foi possível efetuar uma avaliação neurológica com o decorrer do tempo (96 dos 171 doentes que apresentaram sintomas neurológicos antes da administração de hidroxocobalamina), 51 (53%) doentes tratados com hidroxocobalamina apresentaram melhoria ou restabelecimento completo.

- Idosos

Aproximadamente 50 vítimas de intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos, com 65 anos de idade ou superior, receberam hidroxocobalamina em estudos clínicos. Em geral, a eficácia da hidroxocobalamina nestes doentes foi semelhante à dos doentes mais novos.

- População pediátrica

A documentação sobre a eficácia em crianças foi obtida em 54 doentes pediátricos. A idade média dos doentes pediátricos foi de cerca de seis anos e a dose média de hidroxocobalamina foi de cerca de 120 mg/kg do peso corporal. A taxa de sobrevivência de 41% dependeu muito do estado clínico. De um total de 20 doentes pediátricos sem paragem cardíaca inicial, 18 (90%) sobreviveram, dos quais 4 com sequelas. Em geral, a eficácia de hidroxocobalamina em doentes pediátricos foi semelhante à de adultos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de Cyanokit, verifica-se a ocorrência de uma ligação significativa às proteínas plasmáticas e a compostos fisiológicos de baixo peso molecular, formando vários complexos de cobalamina-(III) por substituição do ligando hidroxilo. As cobalaminas-(III) de baixo peso molecular formadas, incluindo a hidroxocobalamina, são designadas por cobalaminas-(III) livres; o total de cobalaminas livres e ligadas às proteínas é designada por cobalaminas-(III) totais. Com o objetivo de refletir a exposição à soma de todos os derivados, investigou-se a farmacocinética das cobalaminas-(III) em vez da farmacocinética da hidroxocobalamina, o que exigiu a unidade de concentração  $\mu\text{g eq/ml}$  (i.e. a entidade cobalamina-(III) sem ligando específico).

Observou-se uma farmacocinética proporcional à dose após administração intravenosa de uma dose única de 2,5 a 10 g de Cyanokit em voluntários saudáveis. Os valores da  $C_{\text{max}}$  média das cobalaminas-(III) livres e totais, respetivamente de 113 e 579  $\mu\text{g eq/ml}$ , foram determinados após uma dose de 5 g de Cyanokit (a dose inicial recomendada). Semelhantemente, determinaram-se valores da  $C_{\text{max}}$  média das cobalaminas-(III) livres e totais, respetivamente de 197 e 995  $\mu\text{g eq/ml}$ , após uma dose de 10 g de Cyanokit. O tempo de semi-vida médio predominante das cobalaminas-(III) livres e totais foi de aproximadamente 26 a 31 horas nos níveis de dose de 5 e 10 g.

A quantidade total média de cobalaminas-(III) excretada na urina durante o período de colheita de 72 horas foi aproximadamente 60% de uma dose de 5 g e aproximadamente 50% de uma dose de 10 g de Cyanokit. No geral, a excreção urinária total foi calculada como sendo pelo menos 60 a 70% da dose administrada. A maior parte da excreção urinária ocorreu nas primeiras 24 horas, mas observou-se uma urina de cor vermelha até um período máximo de 35 dias após a perfusão intravenosa.

Os indivíduos de sexo masculino e feminino não revelaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos e urinários das cobalaminas-(III) livres e totais após administração de 5 g ou de 10 g de Cyanokit, quando estes parâmetros foram normalizados em função do peso corporal.

Prevê-se que, em doentes com intoxicação por cianetos, a hidroxocobalamina se ligue ao cianeto para formar cianocobalamina, que é excretada na urina. A farmacocinética das cobalaminas-(III) totais nesta população pode ser afetada pela carga corporal de cianetos, dado ter sido comunicado que a cianocobalamina apresentava um tempo de semi-vida 2-3 vezes inferior ao tempo de semi-vida das cobalaminas-(III) totais em voluntários saudáveis.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em coelhos anestesiados, a hidroxocobalamina exerceu efeitos hemodinâmicos (aumento da tensão arterial média e da resistência periférica total, diminuição do débito cardíaco) relacionados com a sua propriedade de captação do óxido nítrico.

Não se identificaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida e de genotoxicidade. Verificou-se que o fígado e os rins foram os principais órgãos-alvo. Contudo, as observações só foram detectadas com níveis de exposição considerados mais elevados do que o nível máximo de exposição humana, pelo que revelam uma relevância limitada para a utilização clínica. Observou-se, em especial, fibrose hepática em cães após administração de hidroxocobalamina a 300 mg/kg durante 4 semanas. É pouco provável que esta

observação seja relevante para o ser humano dado que não foi notificada em estudos a curto prazo realizados com hidroxocobalamina.

Observou-se toxicidade no desenvolvimento, incluindo teratogenicidade, em ratos e coelhos com níveis de dose de 150 mg/kg e superiores, administrados diariamente durante toda a organogênese. A dose de 150 mg/kg corresponde aproximadamente à dose humana máxima recomendada.

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade masculina ou feminina nem sobre o desenvolvimento peri e pós-natal. A hidroxocobalamina não foi avaliada quanto ao seu potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

A incompatibilidade física (formação de partículas) foi observada com a mistura da solução reconstituída de hidroxocobalamina e os seguintes medicamentos: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanilo, nitroglicerina, pentobarbital, fenitoína sódica, propofol e tiopental.

Observou-se incompatibilidade química com a mistura da solução reconstituída de hidroxocobalamina e os seguintes medicamentos: epinefrina, cloridrato de lidocaína, adenosina, atropina, midazolam, quetamina, cloreto de succinilcolina, cloridrato de amiodarona, bicarbonato de sódio, tiosulfato de sódio, nitrito de sódio, e foi notificada com ácido ascórbico.

Em consequência, estes e outros medicamentos não devem ser administrados simultaneamente através da mesma via intravenosa que a hidroxocobalamina.

Não se recomenda a administração simultânea de hidroxocobalamina e de produtos derivados do sangue (sangue completo, concentrado de eritrócitos, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado) através da mesma via intravenosa.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Em uso ambulatorio, Cyanokit pode ser exposto durante curtos períodos às variações de temperatura do transporte normal (15 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 40°C), transporte no deserto (4 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 60°C) e ciclos de congelação/descongelação (15 dias submetidos a temperaturas entre -20°C e 40°C). Se estas condições temporárias forem excedidas, o medicamento deve ser eliminado.

A estabilidade química e física na utilização da solução reconstituída com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2°C e 40°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação antes e durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 6 horas entre 2°C e 8°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro de tipo II incolor de 250 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho de alumínio com uma tampa de plástico.

Cada embalagem contém dois frascos para injetáveis (cada frasco para injetáveis acondicionado numa caixa de cartão), dois dispositivos de transferência estéreis, um conjunto estéril para perfusão intravenosa e um cateter curto estéril para administração a crianças.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído com 100 ml de solvente utilizando o dispositivo de transferência estéril fornecido. O cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável é o solvente recomendado. Também se pode utilizar solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) apenas quando o cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) não estiver disponível.

O frasco para injetáveis de Cyanokit deve ser sacudido ou invertido durante pelo menos 30 segundos para misturar a solução. Não deve ser agitado, dado que a agitação do frasco para injetáveis pode formar espuma e, portanto, dificultar a verificação da reconstituição. Como a solução reconstituída é uma solução vermelho-escura, algumas partículas insolúveis podem não ser visíveis. Por conseguinte, deve utilizar-se o conjunto de perfusão intravenosa fornecido no kit dado que inclui um filtro apropriado que deve ser preparado enchendo com a solução reconstituída. Repetir este procedimento com o segundo frasco para injetáveis, se necessário.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de novembro de 2007  
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cyanokit 5 g pó para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O frasco para injetáveis contém 5 g de hidroxocobalamina.

Após reconstituição com 200 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó cristalino vermelho-escuro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da intoxicação por cianetos, conhecida ou suspeita, em todos os grupos etários.

Cyanokit deve ser administrado juntamente com medidas apropriadas de descontaminação e de suporte (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Dose inicial

*Adultos:* a dose inicial de Cyanokit é de 5 g (200 ml, volume completo de solução reconstituída).

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose inicial de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

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

#### Dose subsequente

Dependendo da gravidade da intoxicação e da resposta clínica (ver secção 4.4), pode administrar-se uma segunda dose.

*Adultos:* a dose subsequente de Cyanokit é de 5 g (200 ml, volume completo de solução reconstituída).

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose subsequente de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

## Dose máxima

*Adultos:* a dose máxima total recomendada é de 10 g.

*População pediátrica:* dos bebés aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose máxima total recomendada é de 140 mg/kg, não excedendo 10 g.

## Compromisso Renal e Hepático

Embora a segurança e a eficácia da hidroxocolabalamina não tenha sido estudada em casos de compromisso renal e hepático, Cyanokit é administrado como terapêutica de emergência apenas numa situação aguda com risco de vida, não sendo necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

## Modo de administração

A dose inicial de Cyanokit é administrada por perfusão intravenosa durante 15 minutos.

A velocidade de perfusão da segunda dose varia entre 15 minutos (no caso de doentes extremamente instáveis) a 2 horas, em função do estado do doente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Não existem.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento da intoxicação por cianetos deve incluir atenção imediata à permeabilidade das vias respiratórias, adequação da oxigenação e hidratação, suporte cardiovascular e controlo das convulsões. Com base na via de exposição devem considerar-se medidas de descontaminação.

Cyanokit não substitui a oxigenoterapia e não deve atrasar a implementação das medidas acima indicadas.

A presença e a extensão da intoxicação por cianetos são, inicialmente, muitas vezes desconhecidas. Não existe um teste sanguíneo confirmativo de cianetos, rápido e amplamente disponível. As decisões terapêuticas devem ser tomadas com base na anamnese e/ou nos sinais e sintomas da intoxicação por cianetos.

A intoxicação por cianetos pode resultar da exposição aos fumos de incêndios em recintos fechados, de inalação, de ingestão ou de exposição dérmica. As fontes de intoxicação por cianetos incluem o ácido cianídrico e os seus sais, cianogénios, incluindo plantas cianogénicas, nitrilos alifáticos ou exposição prolongada ao nitroprussiato de sódio.

## Sinais e sintomas da intoxicação por cianetos

Os sinais e sintomas frequentes de intoxicação por cianetos incluem: náuseas, vômitos, cefaleias, estado mental alterado (ex., confusão, desorientação), opressão torácica, dispneia, taquipneia ou hiperpneia (precoce), bradipneia ou apneia (tardia), hipertensão (precoce) ou hipotensão (tardia), colapso cardiovascular, convulsões ou coma, midríase e concentração plasmática de lactato superior a 8 mmol/l.

Num enquadramento de feridos múltiplos, como terrorismo ou desastre químico, os sintomas de pânico, incluindo taquipneia e vômitos, podem simular os sinais precoces de intoxicação por cianetos. A presença de um estado mental alterado (confusão e desorientação) e/ou midríase é sugestiva de uma intoxicação por cianetos genuína.

### Inalação de fumos

Nem todas as vítimas de inalação de fumos terão necessariamente uma intoxicação por cianetos, mas podem apresentar-se com queimaduras, traumatismos e exposição a outras substâncias tóxicas que agravam o quadro clínico. Antes da administração de Cyanokit, recomenda-se o controlo das pessoas afetadas para detetar a presença dos seguintes:

- exposição a fumos de incêndio num recinto fechado
- fuligem à volta da boca, nariz e/ou orofaringe
- estado mental alterado

Neste enquadramento, a hipotensão e/ou uma concentração plasmática de lactato  $\geq 10$  mmol/l (superior à mencionada em sinais e sintomas devido ao facto de o monóxido de carbono contribuir para a acidemia láctica) são altamente sugestivos de intoxicação por cianetos. Na presença dos sinais acima referidos, não se deve adiar o tratamento com Cyanokit para obter uma concentração plasmática de lactato.

### Reações de hipersensibilidade

Uma hipersensibilidade conhecida à hidroxocobalamina ou à vitamina B<sub>12</sub> deve ser considerada na avaliação benefício-risco antes da administração de Cyanokit, visto que podem ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes medicados com hidroxocobalamina (ver secção 4.8).

### Alterações renais

Observaram-se cristais de oxalato na urina de voluntários aos quais tinha sido administrada hidroxocobalamina.

Foram reortados casos de falha renal aguda com necrose tubular aguda, falha renal e presença de cristais de oxalato de cálcio na urina em doentes tratados com hidroxocobalamina após envenenamento com cianetos, suspeito ou conhecido. nalguns casos foi necessário recorrer a hemodialise para obter recuperação (ver secção 4.8).

Assim, como precaução, após a administração de Cyanokit, deve ser realizada monitorização regular da função renal (incluindo a ureia no sangue e a creatinina sérica), durante 7 dias após a aplicação da droga.

### Aumento da tensão arterial

Pode ocorrer um aumento transitório da tensão arterial, geralmente assintomático, em doentes medicados com hidroxocobalamina. Observou-se o aumento máximo da tensão arterial próximo do fim da perfusão (ver secção 4.8).

### Efeitos no doseamento sanguíneo de cianetos

A hidroxocobalamina baixa as concentrações sanguíneas de cianetos. Embora a determinação da concentração sanguínea de cianetos não seja necessária e a mesma não deva adiar o tratamento com hidroxocobalamina, pode ser útil para documentação de intoxicação por cianetos. No caso de se planear a determinação sanguínea do nível de cianetos, recomenda-se que a amostra de sangue seja extraída antes do início do tratamento com Cyanokit.

### Interferência com a avaliação de queimaduras

Devido à sua cor vermelha intensa, a hidroxocobalamina tem o potencial de induzir uma coloração vermelha a nível da pele e, portanto, pode interferir na avaliação de queimaduras. Contudo, as lesões cutâneas, o edema e a dor são altamente sugestivos de queimaduras.

## Interferência com os testes laboratoriais

Devido à sua cor vermelha intensa, a hidroxocobalamina tem o potencial de interferir com a determinação de parâmetros laboratoriais (ex., bioquímica clínica, hematologia, coagulação e parâmetros urinários). Testes *in vitro* indicam que a extensão e a duração da interferência dependem de vários fatores, tais como a dose de hidroxocobalamina, analito, concentração do analito, metodologia, analisador, concentrações de cobalaminas-(III) incluindo a cianocobalamina e, em parte, do período de tempo entre a colheita da amostra e a determinação.

Com base em estudos *in vitro* e em dados farmacocinéticos obtidos em voluntários saudáveis, a tabela seguinte descreve a interferência com testes laboratoriais que pode ser observada após uma dose de 5 g de hidroxocobalamina. Pode esperar-se que a interferência após uma dose de 10 g tenha uma duração adicional de até cerca de mais 24 horas. A extensão e a duração da interferência em doentes com uma intoxicação por cianetos podem diferir de acordo com a gravidade da intoxicação. Os resultados podem variar consideravelmente de um analisador para outro, portanto, deve ter-se cuidado ao efetuar a notificação e interpretação dos resultados laboratoriais.

### **Interferências *in vitro* da hidroxocobalamina observadas com testes laboratoriais**

Parâmetro de laboratório	Não foi observada interferência	Artificialmente aumentado*	Artificialmente diminuído*	Imprevisível***	Duração da interferência após uma dose de 5 g
Bioquímica clínica	Cálcio Sódio Potássio Cloreto Ureia Gama glutamil-transferase (GGT)	Creatinina Bilirrubina total e conjugada** Triglicéridos Colesterol Proteína total Glucose Albumina Fosfatase alcalina	Alanina aminotransferase (ALT) Amilase	Fosfato Ácido úrico Aspartato aminotransferase (AST) Creatina cinase (CK) Isoenzima da creatina cinase MB (CKMB) Desidrogenase láctica (LDH)	24 horas, com exceção da bilirrubina (até 4 dias)
Hematologia	Eritrócitos Hematócrito Volume corpuscular médio (VCM) Leucócitos Linfócitos Monócitos Eosinófilos Neutrófilos Plaquetas	Hemoglobina (Hb) Hemoglobina corpuscular média (HCM) Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)			12-16 horas
Coagulação				Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) Tempo de protrombina (TP) Quick ou INR (Razão Normalizada Internacional)	24 horas

\* interferência  $\geq 10\%$  observada pelo menos num analisador

\*\* Artificialmente diminuída utilizando o método da reação diazo

\*\*\* Resultados inconsistentes

Analisadores utilizados: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys<sup>110</sup> (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA<sup>®</sup> Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

A hidroxocobalamina pode interferir com os parâmetros colorimétricos da urina. Os efeitos nestes testes duram normalmente 48 horas após uma dose de 5 g, mas podem persistir durante períodos mais longos. É necessário ter-se cuidado na interpretação dos testes urinários de colorimetria enquanto persistir a cromatúria.



### Interferência com a hemodiálise

Dada a sua cor vermelha escura, a hidroxocobalamina pode fazer com que os aparelhos de hemodiálise parem de funcionar devido a uma deteção errada de ‘fuga de sangue’. Este aspeto deve ser tido em consideração antes de se iniciar a hemodiálise em doentes tratados com hidroxocobalamina.

### Utilização com outros antídotos de cianetos

Não foi estabelecida a segurança da administração de outros antídotos de cianetos simultaneamente com Cyanokit (ver secção 6.2). Se for tomada a decisão de administrar um outro antídoto de cianetos com Cyanokit, estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente na mesma via intravenosa (ver secção 6.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos após exposição diária durante toda a organogénese (ver secção 5.3). Não existem dados suficientes sobre a utilização de hidroxocobalamina em mulheres grávidas e desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Contudo, tendo em consideração:

- que não serão administradas mais do que duas injeções de hidroxocobalamina,
- a condição de base com potencial risco de vida,
- a falta de tratamento alternativo,

a hidroxocobalamina pode ser administrada a uma mulher grávida.

No caso de gravidez conhecida na altura do tratamento com Cyanokit ou em que a gravidez só é conhecida após o tratamento com Cyanokit, solicita-se aos profissionais de saúde que notifiquem imediatamente a exposição durante a gravidez ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado e/ou Autoridades de Saúde e que efectuem cuidadosamente o seguimento da gravidez e do seu resultado.

### Amamentação

Como a hidroxocobalamina será administrada em situações com potencial risco de vida, a amamentação não constitui uma contra-indicação para a sua utilização. Na ausência de dados em lactentes, recomenda-se que a amamentação seja interrompida após a administração de Cyanokit.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Um total de 347 indivíduos foi exposto à hidroxocobalamina em estudos clínicos. Destes 347 indivíduos, 245 doentes tinham suspeita de exposição aos cianetos na altura da administração da

hidroxocobalamina. Os restantes 102 indivíduos eram indivíduos voluntários saudáveis que não tinham sido expostos aos cianetos na altura da administração da hidroxocobalamina.

#### Lista de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas em associação com a utilização de Cyanokit. Contudo, devido às limitações dos dados disponíveis, não é possível aplicar as estimativas das frequências:

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Diminuição da percentagem de linfócitos.

#### Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea, urticária e prurido.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Agitação.

#### Doenças do sistema nervoso

Alteração da memória; tonturas.

#### Afeções oculares

Edema, irritação, hiperemia ocular.

#### Cardiopatias

Extrassístoles ventriculares. Observou-se um aumento da frequência cardíaca em doentes intoxicados com cianetos.

#### Vasculopatias

Aumento transitório da tensão arterial que geralmente se resolve ao fim de algumas horas; afrontamentos. Observou-se uma diminuição da tensão arterial em doentes intoxicados com cianetos.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Derrame pleural, dispneia, aperto na garganta, garganta seca, desconforto torácico.

#### Doenças gastrointestinais

Desconforto abdominal, dispepsia, diarreia, vômitos, náuseas, disfagia.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Coloração vermelha reversível da pele e das membranas mucosas. Na maioria dos doentes tal pode ocorrer até 15 dias após a administração de Cyanokit. Exantemas cutâneos pustulares que podem durar várias semanas e afetam principalmente a face e o pescoço.

## Doenças renais e urinárias

Falha renal aguda com necrose tubular, falha renal, presença de cristais de oxalato de cálcio na urina (ver secção 4.4.).

Cromatúria. . todos os doentes apresentarão uma coloração vermelha escura da urina, bastante marcada, durante os primeiros três dias após a administração. A coloração da urina pode durar até 35 dias após a administração de Cyanokit (ver secção 4.4.).

## Perturbações gerais e alterações no local de administração

Cefaleia; reação no local de injeção; edema periférico.

## Exames complementares de diagnóstico

Cyanokit pode causar uma descoloração vermelha do plasma que pode produzir a elevação ou diminuição artificiais dos níveis de certos parâmetros laboratoriais (ver secção 4.4.).

## *População pediátrica*

Dados limitados em crianças (0 a 18 anos) tratadas com hidroxocobalamina não revelaram quaisquer diferenças no perfil de segurança da hidroxocobalamina entre adultos e crianças.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses elevadas até 15 g sem que tenham sido notificadas reações adversas específicas relacionadas com a dose. Se ocorrer uma sobredosagem, o tratamento é dirigido para o controlo dos sintomas. A hemodiálise pode ser eficaz nestas circunstâncias, mas só está indicada no caso de toxicidade significativa relacionada com a hidroxocobalamina. Contudo, a hidroxocobalamina, devido à sua cor vermelho intenso, pode interferir com o desempenho das máquinas de hemodiálise (ver secção 4.4.).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antídotos, código ATC: V03AB33

#### Mecanismo de ação

A ação da hidroxocobalamina no tratamento da intoxicação por cianetos baseia-se na sua capacidade de se ligar fortemente aos iões cianeto. Cada molécula de hidroxocobalamina pode ligar um ião cianeto, substituindo o ligando hidroxilo ligado ao ião trivalente de cobalto para formar a cianocobalamina. A cianocobalamina é um composto não tóxico, estável, que é excretado na urina.

#### Eficácia

Devido a considerações éticas, não foram realizados estudos controlados da eficácia no ser humano.

- Farmacologia animal

A eficácia da hidroxocobalamina foi examinada num estudo controlado em cães adultos intoxicados com cianetos. Os cães foram envenenados por administração intravenosa de uma dose letal de cianetos de potássio. Em seguida, os cães receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml, com 75 mg/kg ou 150 mg/kg de hidroxocobalamina, administrados por via intravenosa durante 7,5 minutos. As doses de 75 mg/kg e de 150 mg/kg são aproximadamente equivalentes a respetivamente 5 g e a 10 g de hidroxocobalamina no ser humano, não só com base no peso corporal mas também com base na  $C_{max}$  de hidroxocobalamina [cobalaminas-(III) totais, ver secção 5.2].

A sobrevida às 4 horas e no 14 dia foi significativamente maior nos grupos de dose de 75 mg/kg e 150 mg/kg de hidroxocobalamina em comparação com os cães que receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml isolado:

### Sobrevida de cães intoxicados com cianetos

Parâmetro	Tratamento		
	Cloreto de sódio 9 mg/ml (N=17)	Hidroxocobalamina	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Sobrevida na hora 4, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Sobrevida no dia 14, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

\*  $p < 0,025$

A histopatologia revelou lesões cerebrais que foram consistentes com hipoxia induzida por cianetos. A incidência de lesões cerebrais foi marcadamente inferior em cães que receberam 150 mg/kg de hidroxocobalamina do que em cães que receberam 75 mg/kg de hidroxocobalamina ou cloreto de sódio a 9 mg/ml.

A recuperação rápida e completa da hemodinâmica e, subsequentemente, dos gases sanguíneos, pH e lactato após intoxicação por cianetos contribuíram provavelmente para os melhores resultados dos animais tratados com hidroxocobalamina. A hidroxocobalamina diminuiu as concentrações de cianetos no sangue total de cerca de 120 nmol/ml para 30-40 nmol/ml no fim da perfusão, em comparação com 70 nmol/ml nos cães que receberam cloreto de sódio a 9 mg/ml isolado.

- Doentes intoxicados com cianetos

Um total de 245 doentes com intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos foram incluídos nos estudos clínicos da eficácia de hidroxocobalamina como antídoto. A sobrevida foi de 58% nos 213 doentes cujos resultados eram conhecidos. Dos 89 doentes que morreram, 63 foram inicialmente encontrados em paragem cardíaca, sugerindo que muitos destes doentes tinham quase certamente sofrido uma lesão cerebral irreparável antes da administração de hidroxocobalamina. Entre os 144 doentes que não apresentaram paragem cardíaca inicial cujos resultados eram conhecidos, 118 (82%) sobreviveram. Além disso, em 34 doentes com concentrações conhecidas de cianetos acima do limiar letal ( $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ), 21 (62%) sobreviveram após o tratamento com hidroxocobalamina. A administração de hidroxocobalamina foi geralmente associada à normalização da tensão arterial (tensão arterial sistólica  $> 90 \text{ mmHg}$ ) em 17 de 21 doentes (81%) que tinham uma tensão arterial baixa (tensão arterial sistólica  $> 0$  e  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) após exposição aos cianetos. Nos casos em que foi possível efetuar uma avaliação neurológica com o decorrer do tempo (96 dos 171 doentes que apresentaram sintomas neurológicos antes da administração de hidroxocobalamina), 51 (53%) doentes tratados com hidroxocobalamina apresentaram melhoria ou restabelecimento completo.

- Idosos

Aproximadamente 50 vítimas de intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos, com 65 anos de idade ou superior, receberam hidroxocobalamina em estudos clínicos. Em geral, a eficácia da hidroxocobalamina nestes doentes foi semelhante à dos doentes mais novos.

- População pediátrica

A documentação sobre a eficácia em crianças foi obtida em 54 doentes pediátricos. A idade média dos doentes pediátricos foi de cerca de seis anos e a dose média de hidroxocobalamina foi de cerca de 120 mg/kg do peso corporal. A taxa de sobrevivência de 41% dependeu muito do estado clínico. De um total de 20 doentes pediátricos sem paragem cardíaca inicial, 18 (90%) sobreviveram, dos quais 4 com sequelas. Em geral, a eficácia de hidroxocobalamina em doentes pediátricos foi semelhante à de adultos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração intravenosa de Cyanokit, verifica-se a ocorrência de uma ligação significativa às proteínas plasmáticas e a compostos fisiológicos de baixo peso molecular, formando vários complexos de cobalamina-(III) por substituição do ligando hidroxilo. As cobalaminas-(III) de baixo peso molecular formadas, incluindo a hidroxocobalamina, são designadas por cobalaminas-(III) livres; o total de cobalaminas livres e ligadas às proteínas é designada por cobalaminas-(III) totais. Com o objetivo de refletir a exposição à soma de todos os derivados, investigou-se a farmacocinética das cobalaminas-(III) em vez da farmacocinética da hidroxocobalamina, o que exigiu a unidade de concentração  $\mu\text{g eq/ml}$  (i.e. a entidade cobalamina-(III) sem ligando específico).

Observou-se uma farmacocinética proporcional à dose após administração intravenosa de uma dose única de 2,5 a 10 g de Cyanokit em voluntários saudáveis. Os valores da  $C_{\text{max}}$  média das cobalaminas-(III) livres e totais, respetivamente de 113 e 579  $\mu\text{g eq/ml}$ , foram determinados após uma dose de 5 g de Cyanokit (a dose inicial recomendada). Semelhantemente, determinaram-se valores da  $C_{\text{max}}$  média das cobalaminas-(III) livres e totais, respetivamente de 197 e 995  $\mu\text{g eq/ml}$ , após uma dose de 10 g de Cyanokit. O tempo de semi-vida médio predominante das cobalaminas-(III) livres e totais foi de aproximadamente 26 a 31 horas nos níveis de dose de 5 e 10 g.

A quantidade total média de cobalaminas-(III) excretada na urina durante o período de colheita de 72 horas foi aproximadamente 60% de uma dose de 5 g e aproximadamente 50% de uma dose de 10 g de Cyanokit. No geral, a excreção urinária total foi calculada como sendo pelo menos 60 a 70% da dose administrada. A maior parte da excreção urinária ocorreu nas primeiras 24 horas, mas observou-se uma urina de cor vermelha até um período máximo de 35 dias após a perfusão intravenosa.

Os indivíduos de sexo masculino e feminino não revelaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos e urinários das cobalaminas-(III) livres e totais após administração de 5 g ou de 10 g de Cyanokit, quando estes parâmetros foram normalizados em função do peso corporal.

Prevê-se que, em doentes com intoxicação por cianetos, a hidroxocobalamina se ligue ao cianeto para formar cianocobalamina, que é excretada na urina. A farmacocinética das cobalaminas-(III) totais nesta população pode ser afetada pela carga corporal de cianetos, dado ter sido comunicado que a cianocobalamina apresentava um tempo de semi-vida 2-3 vezes inferior ao tempo de semi-vida das cobalaminas-(III) totais em voluntários saudáveis.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em coelhos anestesiados, a hidroxocobalamina exerceu efeitos hemodinâmicos (aumento da tensão arterial média e da resistência periférica total, diminuição do débito cardíaco) relacionados com a sua propriedade de captação do óxido nítrico.

Não se identificaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida e de genotoxicidade. Verificou-se que o fígado e os rins foram os principais órgãos-alvo. Contudo, as observações só foram detectadas com níveis de exposição considerados mais elevados do que o nível máximo de exposição humana, pelo que revelam uma relevância limitada para a utilização clínica. Observou-se, em especial, fibrose hepática em cães após administração de hidroxocobalamina a 300 mg/kg durante 4 semanas. É pouco provável que esta

observação seja relevante para o ser humano dado que não foi notificada em estudos a curto prazo realizados com hidroxocobalamina.

Observou-se toxicidade no desenvolvimento, incluindo teratogenicidade, em ratos e coelhos com níveis de dose de 150 mg/kg e superiores, administrados diariamente durante toda a organogênese. A dose de 150 mg/kg corresponde aproximadamente à dose humana máxima recomendada.

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade masculina ou feminina nem sobre o desenvolvimento peri e pós-natal. A hidroxocobalamina não foi avaliada quanto ao seu potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

A incompatibilidade física (formação de partículas) foi observada com a mistura da solução reconstituída de hidroxocobalamina e os seguintes medicamentos: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanilo, nitroglicerina, pentobarbital, fenitoína sódica, propofol e tiopental.

Observou-se incompatibilidade química com a mistura da solução reconstituída de hidroxocobalamina e os seguintes medicamentos: epinefrina, cloridrato de lidocaína, adenosina, atropina, midazolam, quetamina, cloreto de succinilcolina, cloridrato de amiodarona, bicarbonato de sódio, tiosulfato de sódio, nitrito de sódio, e foi notificada com ácido ascórbico.

Em consequência, estes e outros medicamentos não devem ser administrados simultaneamente através da mesma via intravenosa que a hidroxocobalamina.

Não se recomenda a administração simultânea de hidroxocobalamina e de produtos derivados do sangue (sangue completo, concentrado de eritrócitos, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado) através da mesma via intravenosa.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Em uso ambulatorio, Cyanokit pode ser exposto durante curtos períodos às variações de temperatura do transporte normal (15 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 40°C), transporte no deserto (4 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 60°C) e ciclos de congelação/descongelação (15 dias submetidos a temperaturas entre -20°C e 40°C). Se estas condições temporárias forem excedidas, o medicamento deve ser eliminado.

A estabilidade química e física na utilização da solução reconstituída com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2°C e 40°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação antes e durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 6 horas entre 2°C e 8°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I incolor de 250 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho de alumínio com uma tampa de plástico.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis numa caixa de cartão, um dispositivo de transferência estéril, um conjunto estéril para perfusão intravenosa e um cateter curto estéril para administração a crianças.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído com 200 ml de solvente utilizando o dispositivo de transferência estéril fornecido. O cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável é o solvente recomendado. Também se pode utilizar solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) apenas quando o cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) não estiver disponível.

O frasco para injetáveis de Cyanokit deve ser sacudido ou invertido durante pelo menos 1 minuto para misturar a solução. Não deve ser agitado, dado que a agitação do frasco para injetáveis pode formar espuma e, portanto, dificultar a verificação da reconstituição. Como a solução reconstituída é uma solução vermelho-escura, algumas partículas insolúveis podem não ser visíveis. Por conseguinte, deve utilizar-se o conjunto de perfusão intravenosa fornecido no kit dado que inclui um filtro apropriado que deve ser preparado enchendo com a solução reconstituída.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/002

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de novembro de 2007  
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 2,5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 100 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
Dois frascos para injetáveis.  
Dois dispositivos de transferência.  
Um conjunto para perfusão intravenosa.  
Um cateter curto para administração em crianças.

Este kit não contém solvente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Ler o folheto informativo para as condições de conservação em uso ambulatorio.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 2,5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 100 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
Um frasco para injetáveis.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 2,5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 100 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão contendo 2,5 g de hidroxocobalamina.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**AUTOCOLANTE INFORMATIVO PARA OS MÉDICOS E PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

“Para ser afixado nas notas médicas do doente:

Cyanokit foi administrado a este doente.

Cyanokit pode interferir com a avaliação de queimaduras (coloração vermelha a nível da pele) e com os testes laboratoriais e pode provocar a paragem de máquinas de hemodiálise (ver RCM).”

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

O frasco para injetáveis contém 5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 200 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
Um frasco para injetáveis  
Um dispositivo de transferência.  
Um conjunto para perfusão intravenosa.  
Um cateter curto para administração em crianças.

Este kit não contém solvente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Ler o folheto informativo para as condições de conservação em uso ambulatorio.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

O frasco para injetáveis contém 5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 200 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
Um frasco para injetáveis.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyanokit 5 g pó para solução para perfusão  
Hidroxocobalamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

O frasco para injetáveis contém 5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 200 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: ácido clorídrico (para ajuste do pH).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão contendo 5 g de hidroxocobalamina.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/420/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**AUTOCOLANTE INFORMATIVO PARA OS MÉDICOS E PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

“Para ser afixado nas notas médicas do doente:

Cyanokit foi administrado a este doente.

Cyanokit pode interferir com a avaliação de queimaduras (coloração vermelha a nível da pele) e com os testes laboratoriais e pode provocar a paragem de máquinas de hemodiálise (ver RCM).”

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Cyanokit 2,5 g pó para solução para perfusão hidroxocobalamina

**Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Cyanokit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Cyanokit ser utilizado
3. Como é utilizado Cyanokit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como é conservado Cyanokit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Cyanokit e para que é utilizado**

Cyanokit contém a substância ativa hidroxocobalamina.

Cyanokit é um antídoto para o tratamento da intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos em todos os grupos etários.

Cyanokit deve ser administrado juntamente com medidas apropriadas de descontaminação e de suporte.

O cianeto é um produto químico extremamente venenoso. A intoxicação por cianetos pode ser causada por exposição aos fumos de incêndios domésticos ou industriais, por inalação ou ingestão de cianetos ou por contacto de cianetos com a pele.

#### **2. O que precisa de saber antes de Cyanokit ser utilizado**

##### **Advertências e precauções**

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde

- se tem alergia à hidroxocobalamina ou à vitamina B12. Têm de a ter em consideração antes de o tratar com Cyanokit.
- que foi tratado com Cyanokit se tiver de fazer o seguinte:
  - análises ao sangue ou urina. Cyanokit pode modificar os resultados destas análises.
  - avaliação de queimaduras. Cyanokit pode interferir com a avaliação, uma vez que causa coloração vermelha da pele.
  - hemodiálise. Cyanokit pode causar a paragem das máquinas de hemodiálise até ser eliminado do sangue (pelo menos 5,5 a 6,5 dias).
  - monitorização da função renal: Cyanokit pode levar a falha renal e a cristais na urina.

##### **Outros medicamentos e Cyanokit**

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

No fim deste folheto informativo encontra-se a informação pormenorizada para o seu médico ou outro profissional de saúde sobre a administração simultânea de Cyanokit com outros medicamentos (ver “Instruções de manuseamento”).

### **Gravidez e amamentação**

Este medicamento é um tratamento de emergência. Pode ser administrado durante a gravidez e amamentação.

Informe o seu médico o mais cedo possível se esteve grávida ou pensa que pode ter estado grávida durante o tratamento com Cyanokit.

O seu médico recomendar-lhe-á que pare de amamentar após o tratamento com Cyanokit.

### **3. Como é utilizado Cyanokit**

O seu médico ou um profissional de saúde administrar-lhe-á Cyanokit por perfusão numa veia. Pode necessitar de uma ou duas perfusões.

A primeira perfusão de Cyanokit ser-lhe-á administrada durante 15 minutos. Em adultos, a dose inicial é de 5 g. Em crianças, é de 70 mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 5 g. Se necessitar de uma segunda perfusão, ser-lhe-á administrada durante 15 minutos a 2 horas, dependendo da gravidade da intoxicação. A dose máxima total recomendada é de 10 g em adultos, e de 140 mg/kg em crianças até uma dose máxima de 10 g.

No fim deste folheto informativo encontram-se as instruções pormenorizadas para o seu médico ou outro profissional de saúde sobre como preparar a perfusão de Cyanokit e sobre como determinar a dose (ver “Instruções de manuseamento”).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem esperar-se os seguintes efeitos secundários (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

#### Alergia (hipersensibilidade)

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver os seguintes sintomas durante ou após este tratamento:

- inchaço à volta dos olhos, lábios, língua, garganta ou mãos
- dificuldade em respirar, rouquidão da voz, dificuldade em falar
- vermelhidão da pele, urticária ou comichão.

**Estes efeitos secundários podem ser graves e necessitam de atenção imediata.**

#### Problemas cardíacos e de tensão arterial

- sintomas como dores de cabeça ou tonturas podem ser devidos a um aumento da tensão arterial. Este aumento da tensão arterial ocorre especialmente no fim de se ser submetido a este tratamento e resolve-se normalmente ao fim de algumas horas.
- batimentos cardíacos irregulares
- vermelhidão da face (rubor).

Também se observaram diminuição da tensão arterial e batimentos cardíacos mais rápidos em doentes com intoxicação por cianetos.

### Problemas respiratórios e torácicos

- líquido no tórax (derrame pleural)
- dificuldade em respirar
- sensação de aperto na garganta
- garganta seca
- pressão no tórax.

### Problemas renais e urinários

- lesões renais tais como mau funcionamento renal agudo e cristais na urina.
- coloração vermelha da urina.

Todos os doentes apresentarão uma coloração vermelha escura da urina, bastante marcada, durante os primeiros três dias após a administração. A coloração da urina pode durar até 35 dias após a administração de Cyanokit. Esta coloração vermelha não tem qualquer outra consequência no seu corpo.

### Problemas gastrointestinais (digestivos)

- desconforto no estômago
- indigestão
- diarreia
- enjoo (náuseas)
- vômitos
- dificuldade em engolir.

### Problemas oculares

- inchaço, irritação, vermelhidão.

### Reações na pele

- a maioria dos doentes experimentará uma coloração vermelha reversível da pele e das membranas limiáres das cavidades corporais (membranas mucosas), que pode durar até 15 dias após a administração de Cyanokit.
- lesões da pele semelhantes a vesículas (exantemas pustulares). Estas lesões podem durar várias semanas e afetam principalmente a face e o pescoço.
- inflamação na parte do corpo onde foi perfundido o medicamento.

### Outros efeitos secundários

- agitação
- problemas de memória
- tonturas
- dores de cabeça
- inchaço dos tornozelos
- alterações nos resultados das análises de sangue de certos glóbulos brancos (linfócitos).
- coloração do plasma, que pode causar elevação ou diminuição artificial dos níveis de certos parâmetros laboratoriais.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como é conservado Cyanokit**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, na caixa de cartão e na embalagem exterior após VAL.

Não conservar acima de 25°C.

Em uso ambulatorio, Cyanokit pode ser exposto durante curtos períodos às variações de temperatura decorrentes de:

- transporte normal (15 dias submetido a temperaturas entre 5°C e 40°C)
- transporte no deserto (4 dias submetido a temperaturas entre 5°C e 60°C) e
- ciclos de congelação/descongelação (15 dias submetido a temperaturas entre -20°C e 40°C).

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver “Instruções de manuseamento” no fim deste folheto informativo.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Cyanokit**

- A substância ativa é a hidroxocobalamina. Cada frasco para injetáveis contém 2,5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 100 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.
- O outro componente é o ácido clorídrico (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Cyanokit e conteúdo da embalagem**

Cyanokit pó para solução para perfusão é um pó cristalino vermelho-escuro apresentado num frasco para injetáveis de vidro fechado com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho de alumínio com uma tampa de plástico.

Cada embalagem contém dois frascos para injetáveis (cada frasco para injetáveis acondicionado numa caixa de cartão), dois dispositivos de transferência estéreis, um conjunto estéril para perfusão intravenosa e um cateter curto estéril para administração a crianças.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

### **Fabricante**

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

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
França

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

### **Instruções de manuseamento**

**O tratamento da intoxicação por cianetos deve incluir atenção imediata à permeabilidade das vias respiratórias, adequação da oxigenação e hidratação, suporte cardiovascular e controlo das convulsões. Devem considerar-se medidas de descontaminação com base na via de exposição.**

**Cyanokit não substitui a oxigenoterapia e não deve atrasar a implementação das medidas acima indicadas.**

**A presença e a extensão da intoxicação por cianetos são, inicialmente, muitas vezes desconhecidas. Não existe um teste sanguíneo confirmativo de cianetos, rápido e amplamente disponível. Contudo, no caso de se planear a determinação sanguínea do nível de cianetos, recomenda-se que a amostra de sangue seja extraída antes do início do tratamento com Cyanokit. As decisões terapêuticas devem ser tomadas com base na anamnese e/ou nos sinais e sintomas da intoxicação por cianetos. Em caso de suspeita clínica de intoxicação por cianetos, recomenda-se vivamente que Cyanokit seja administrado sem demora.**

### **Preparação de Cyanokit**

Cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído **com 100 ml de solvente** utilizando o dispositivo de transferência estéril fornecido. O **cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável** é o solvente recomendado. Também se pode utilizar solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) apenas quando o cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) não estiver disponível.

O frasco para injetáveis de Cyanokit deve ser sacudido ou invertido durante pelo menos 30 segundos para misturar a solução. Não deve ser agitado dado que a agitação do frasco para injetáveis pode formar espuma e, portanto, dificultar a verificação da reconstituição. Como a solução reconstituída é uma solução vermelho-escura, algumas partículas insolúveis podem não ser visíveis. Por conseguinte, deve utilizar-se o conjunto de perfusão intravenosa fornecido no kit dado que inclui um filtro apropriado que deve ser preparado enchendo com a solução reconstituída. Repetir este procedimento com o segundo frasco para injetáveis, se necessário.



## **Posologia**

### **Dose inicial**

*Adultos:* a dose inicial de Cyanokit é de 5 g (2 x 100 ml).

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose inicial de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

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

### **Dose subsequente**

Dependendo da gravidade da intoxicação e da resposta clínica, pode administrar-se uma segunda dose.

*Adultos:* a dose subsequente de Cyanokit é de 5 g (2 x 100 ml).

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose subsequente de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

### **Dose máxima**

*Adultos:* a dose máxima total recomendada é de 10 g.

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose máxima total recomendada é de 140 mg/kg, não excedendo 10 g.

### **Compromisso Renal e Hepático**

Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

### **Modo de administração**

A dose inicial de Cyanokit é administrada por perfusão intravenosa durante 15 minutos.

A velocidade de perfusão da segunda dose varia entre 15 minutos (no caso de doentes extremamente instáveis) a 2 horas, em função do estado do doente.

### **Administração simultânea de Cyanokit e de outros produtos**

Cyanokit não deve ser misturado com outros solventes para além de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%).

Como se observaram incompatibilidades físicas e químicas com vários medicamentos selecionados que são frequentemente utilizados em esforços de reanimação, estes e outros medicamentos não devem ser administrados simultaneamente através da mesma via intravenosa que a hidroxocobalamina.

Se forem administrados simultaneamente produtos derivados do sangue (sangue completo, concentrado de eritrócitos, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado) e hidroxocobalamina, recomenda-se a utilização de linhas intravenosas separadas (de preferência em extremidades contralaterais).

**Associação com outros antídotos de cianetos:** observou-se incompatibilidade química com tiosulfato de sódio e com nitrito de sódio. Se for tomada a decisão de administrar um outro antídoto de cianeto com Cyanokit, estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente na mesma via intravenosa.

#### Estabilidade em uso da solução reconstituída

A estabilidade química e física na utilização da solução reconstituída com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2°C e 40°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 6 horas entre 2°C e 8°C.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Cyanokit 5 g pó para solução para perfusão hidroxocobalamina

**Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Cyanokit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Cyanokit ser utilizado
3. Como é utilizado Cyanokit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como é conservado Cyanokit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Cyanokit e para que é utilizado**

Cyanokit contém a substância ativa hidroxocobalamina.

Cyanokit é um antídoto para o tratamento da intoxicação conhecida ou suspeita por cianetos em todos os grupos etários.

Cyanokit deve ser administrado juntamente com medidas apropriadas de descontaminação e de suporte.

O cianeto é um produto químico extremamente venenoso. A intoxicação por cianetos pode ser causada por exposição aos fumos de incêndios domésticos ou industriais, por inalação ou ingestão de cianetos ou por contacto de cianetos com a pele.

#### **2. O que precisa de saber antes de Cyanokit ser utilizado**

##### **Advertências e precauções**

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde

- se tem alergia à hidroxocobalamina ou à vitamina B12. Têm de a ter em consideração antes de o tratar com Cyanokit.
- que foi tratado com Cyanokit se tiver de fazer o seguinte:
  - análises ao sangue ou urina. Cyanokit pode modificar os resultados destas análises.
  - avaliação de queimaduras. Cyanokit pode interferir com a avaliação, uma vez que causa coloração vermelha da pele.
  - hemodiálise. Cyanokit pode causar a paragem das máquinas de hemodiálise até ser eliminado do sangue (pelo menos 5,5 a 6,5 dias).
  - monitorização da função renal: Cyanokit pode levar a falha renal e a cristais na urina.

##### **Outros medicamentos e Cyanokit**

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

No fim deste folheto informativo encontra-se a informação pormenorizada para o seu médico ou outro profissional de saúde sobre a administração simultânea de Cyanokit com outros medicamentos (ver “Instruções de manuseamento”).

### **Gravidez e amamentação**

Este medicamento é um tratamento de emergência. Pode ser administrado durante a gravidez e amamentação.

Informe o seu médico o mais cedo possível se esteve grávida ou pensa que pode ter estado grávida durante o tratamento com Cyanokit.

O seu médico recomendar-lhe-á que pare de amamentar após o tratamento com Cyanokit.

### **3. Como é utilizado Cyanokit**

O seu médico ou um profissional de saúde administrar-lhe-á Cyanokit por perfusão numa veia. Pode necessitar de uma ou duas perfusões.

A primeira perfusão de Cyanokit ser-lhe-á administrada durante 15 minutos. Em adultos, a dose inicial é de 5 g. Em crianças, é de 70 mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 5 g. Se necessitar de uma segunda perfusão, ser-lhe-á administrada durante 15 minutos a 2 horas, dependendo da gravidade da intoxicação. A dose máxima total recomendada é de 10 g em adultos, e de 140 mg/kg em crianças até uma dose máxima de 10 g.

No fim deste folheto informativo encontram-se as instruções pormenorizadas para o seu médico ou outro profissional de saúde sobre como preparar a perfusão de Cyanokit e sobre como determinar a dose (ver “Instruções de manuseamento”).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem esperar-se os seguintes efeitos secundários (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

#### Alergia (hipersensibilidade)

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver os seguintes sintomas durante ou após este tratamento:

- inchaço à volta dos olhos, lábios, língua, garganta ou mãos
- dificuldade em respirar, rouquidão da voz, dificuldade em falar
- vermelhidão da pele, urticária ou comichão.

**Estes efeitos secundários podem ser graves e necessitam de atenção imediata.**

#### Problemas cardíacos e de tensão arterial

- sintomas como dores de cabeça ou tonturas podem ser devidos a um aumento da tensão arterial. Este aumento da tensão arterial ocorre especialmente no fim de se ser submetido a este tratamento e resolve-se normalmente ao fim de algumas horas.
- batimentos cardíacos irregulares
- vermelhidão da face (rubor).

Também se observaram diminuição da tensão arterial e batimentos cardíacos mais rápidos em doentes com intoxicação por cianetos.

### Problemas respiratórios e torácicos

- líquido no tórax (derrame pleural)
- dificuldade em respirar
- sensação de aperto na garganta
- garganta seca
- pressão no tórax.

### Problemas renais e urinários

- lesões renais tais como mau funcionamento renal agudo e cristais na urina.
- coloração vermelha da urina.

Todos os doentes apresentarão uma coloração vermelha escura da urina, bastante marcada, durante os primeiros três dias após a administração. A coloração da urina pode durar até 35 dias após a administração de Cyanokit. Esta coloração vermelha não tem qualquer outra consequência no seu corpo.

### Problemas gastrointestinais (digestivos)

- desconforto no estômago
- indigestão
- diarreia
- enjoo (náuseas)
- vômitos
- dificuldade em engolir.

### Problemas oculares

- inchaço, irritação, vermelhidão.

### Reações na pele

- a maioria dos doentes experimentará uma coloração vermelha reversível da pele e das membranas limiáres das cavidades corporais (membranas mucosas), que pode durar até 15 dias após a administração de Cyanokit.
- lesões da pele semelhantes a vesículas (exantemas pustulares). Estas lesões podem durar várias semanas e afetam principalmente a face e o pescoço.
- inflamação na parte do corpo onde foi perfundido o medicamento.

### Outros efeitos secundários

- agitação
- problemas de memória
- tonturas
- dores de cabeça
- inchaço dos tornozelos
- alterações nos resultados das análises de sangue de certos glóbulos brancos (linfócitos).
- coloração do plasma, que pode causar elevação ou diminuição artificial dos níveis de certos parâmetros laboratoriais.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como é conservado Cyanokit**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, na caixa de cartão e na embalagem exterior após VAL.

Não conservar acima de 25°C.

Em uso ambulatorio, Cyanokit pode ser exposto durante curtos períodos às variações de temperatura decorrentes de:

- transporte normal (15 dias submetido a temperaturas entre 5°C e 40°C)
- transporte no deserto (4 dias submetido a temperaturas entre 5°C e 60°C) e
- ciclos de congelação/descongelação (15 dias submetido a temperaturas entre -20°C e 40°C).

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver “Instruções de manuseamento” no fim deste folheto informativo.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Cyanokit**

- A substância ativa é a hidroxocobalamina. O frasco para injetáveis contém 5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 200 ml de solvente, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina.
- O outro componente é o ácido clorídrico (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Cyanokit e conteúdo da embalagem**

Cyanokit pó para solução para perfusão é um pó cristalino vermelho-escuro apresentado num frasco para injetáveis de vidro fechado com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho de alumínio com uma tampa de plástico.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis acondicionado numa caixa de cartão, um dispositivo de transferência estéril, um conjunto estéril para perfusão intravenosa e um cateter curto estéril para administração a crianças.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

### **Fabricante**

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

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
França

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

### **Instruções de manuseamento**

**O tratamento da intoxicação por cianetos deve incluir atenção imediata à permeabilidade das vias respiratórias, adequação da oxigenação e hidratação, suporte cardiovascular e controlo das convulsões. Devem considerar-se medidas de descontaminação com base na via de exposição.**

**Cyanokit não substitui a oxigenoterapia e não deve atrasar a implementação das medidas acima indicadas.**

**A presença e a extensão da intoxicação por cianetos são, inicialmente, muitas vezes desconhecidas. Não existe um teste sanguíneo confirmativo de cianetos, rápido e amplamente disponível. Contudo, no caso de se planear a determinação sanguínea do nível de cianetos, recomenda-se que a amostra de sangue seja extraída antes do início do tratamento com Cyanokit. As decisões terapêuticas devem ser tomadas com base na anamnese e/ou nos sinais e sintomas da intoxicação por cianetos. Em caso de suspeita clínica de intoxicação por cianetos, recomenda-se vivamente que Cyanokit seja administrado sem demora.**

### **Preparação de Cyanokit**

O frasco para injetáveis tem de ser reconstituído **com 200 ml de solvente** utilizando o dispositivo de transferência estéril fornecido. O **cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável** é o solvente recomendado. Também se pode utilizar solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) para injetáveis apenas quando o cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) não estiver disponível.

O frasco para injetáveis de Cyanokit deve ser sacudido ou invertido durante pelo menos 1 minuto para misturar a solução. Não deve ser agitado dado que a agitação do frasco para injetáveis pode formar espuma e, portanto, dificultar a verificação da reconstituição. Como a solução reconstituída é uma solução vermelho-escura, algumas partículas insolúveis podem não ser visíveis. Por conseguinte, deve utilizar-se o conjunto de perfusão intravenosa fornecido no kit dado que inclui um filtro apropriado que deve ser preparado enchendo com a solução reconstituída.

### **Posologia**

### **Dose inicial**

*Adultos:* a dose inicial de Cyanokit é de 5 g (200 ml, volume completo de solução reconstituída).

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose inicial de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

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

### **Dose subsequente**

Dependendo da gravidade da intoxicação e da resposta clínica, pode administrar-se uma segunda dose.

*Adultos:* a dose subsequente de Cyanokit é de 5 g (200 ml, volume completo de solução reconstituída).

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose subsequente de Cyanokit é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g.

### **Dose máxima**

*Adultos:* a dose máxima total recomendada é de 10 g.

*População pediátrica:* dos bebês aos adolescentes (0 a 18 anos), a dose máxima total recomendada é de 140 mg/kg, não excedendo 10 g.

### **Compromisso Renal e Hepático**

Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

### **Modo de administração**

A dose inicial de Cyanokit é administrada por perfusão intravenosa durante 15 minutos.

A velocidade de perfusão da segunda dose varia entre 15 minutos (no caso de doentes extremamente instáveis) a 2 horas, em função do estado do doente.

### **Administração simultânea de Cyanokit e de outros produtos**

Cyanokit não deve ser misturado com outros solventes para além de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, solução injetável de Lactato de Ringer ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%).

Como se observaram incompatibilidades físicas e químicas com vários medicamentos selecionados que são frequentemente utilizados em esforços de reanimação, estes e outros medicamentos não devem ser administrados simultaneamente através da mesma via intravenosa que a hidroxocobalamina.

Se forem administrados simultaneamente produtos derivados do sangue (sangue completo, concentrado de eritrócitos, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado) e hidroxocobalamina, recomenda-se a utilização de linhas intravenosas separadas (de preferência em extremidades contralaterais).

**Associação com outros antídotos de cianetos:** observou-se incompatibilidade química com tiosulfato de sódio e com nitrito de sódio. Se for tomada a decisão de administrar um outro antídoto



de cianeto com Cyanokit, estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente na mesma via intravenosa.

#### Estabilidade em uso da solução reconstituída

A estabilidade química e física na utilização da solução reconstituída com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2°C e 40°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 6 horas entre 2°C e 8°C.