

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyanokit 5 g polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El vial contiene 5 g de hidroxocobalamina.

Tras la reconstitución con 200 mL del disolvente, cada mL de la solución reconstituida contiene 25 mg de hidroxocobalamina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo cristalino, rojo oscuro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la intoxicación cierta o presunta por cianuro en todos los grupos de edad.

Cyanokit debe administrarse junto a las medidas adecuadas de descontaminación y terapia de soporte (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### Dosis inicial

*Adultos:* La dosis inicial de Cyanokit es de 5 g (200 mL, volumen completo de la solución reconstituida).

*Población pediátrica:* Desde lactantes a adolescentes (de 0 a 18 años), la dosis inicial de Cyanokit es de 70 mg/kg de peso corporal, sin exceder los 5 g.

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

#### Dosis posterior

Dependiendo de la gravedad de la intoxicación y de la respuesta clínica (ver sección 4.4), puede administrarse una segunda dosis.

*Adultos:* La dosis posterior de Cyanokit es de 5 g (200 mL, volumen completo de la solución reconstituida).

*Población pediátrica:* Desde lactantes a adolescentes (de 0 a 18 años), la dosis posterior de Cyanokit es de 70 mg/kg de peso corporal, sin exceder los 5 g.

## Dosis máxima

*Adultos:* La dosis total máxima recomendada es de 10 g.

*Población pediátrica:* Desde lactantes a adolescentes (de 0 a 18 años), la dosis total máxima recomendada es de 140 mg/kg, sin exceder los 10 g.

## Insuficiencia renal o hepática

Aunque la seguridad y la eficacia de la hidroxocobalamina no se han estudiado en situaciones de insuficiencia renal o hepática, Cyanokit se administra como tratamiento de urgencia, sólo en situaciones agudas y de peligro para la vida del paciente, y en estos casos no se requiere ajuste de la dosis.

## Forma de administración

La dosis inicial de Cyanokit se administra mediante perfusión por vía intravenosa durante 15 minutos.

La velocidad de perfusión para la segunda dosis oscila entre los 15 minutos (para los pacientes sumamente inestables) y las 2 horas, según el estado del paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Ninguna.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento de la intoxicación por cianuro debe incluir atención médica inmediata, garantizando la permeabilidad de las vías respiratorias, una adecuada oxigenación e hidratación, la atención cardiovascular y el tratamiento de las convulsiones. Deben considerarse medidas de descontaminación en función de la vía de exposición.

Cyanokit no sustituye a la oxigenoterapia y no debe retrasar el establecimiento de las medidas descritas anteriormente.

Frecuentemente, se desconoce inicialmente la presencia y magnitud de la intoxicación por cianuro. No existe ningún análisis ampliamente disponible y rápido que confirme la presencia de cianuro en sangre. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en base a la historia clínica y/o a la presencia de signos y síntomas de intoxicación por cianuro.

La intoxicación por cianuro puede producirse por la exposición al humo de incendios en espacios cerrados, inhalación, ingestión o exposición dérmica. Entre las fuentes de intoxicación por cianuro se encuentran el cianuro de hidrógeno y sus sales, los cianógenos, incluidas las plantas cianógenas, los nitrilos alifáticos o la exposición prolongada al nitroprusiato de sodio.

## Signos y síntomas de la intoxicación por cianuro

Entre los signos y síntomas frecuentes de la intoxicación por cianuro se encuentran los siguientes: náuseas, vómitos, cefalea, alteración del estado mental (por ejemplo, confusión, desorientación), opresión torácica, disnea, taquipnea o hiperpnea (temprana), bradipnea o apnea (tardía), hipertensión (temprana) o hipotensión (tardía), colapso cardiovascular, convulsiones o coma, midriasis y concentración plasmática de lactato > 8 mmol/l.

En el contexto de situaciones de emergencia, como las causadas por ejemplo por ataques terroristas o desastres químicos, los síntomas de pánico, como la taquipnea y los vómitos, pueden ser similares a los signos tempranos de intoxicación por cianuro. La presencia de alteración del estado mental (confusión y desorientación), midriasis o ambas puede sugerir una verdadera intoxicación por cianuro.

### Inhalación de humo

No todas las víctimas por inhalación de humo tendrán necesariamente una intoxicación por cianuro, pero pueden presentar quemaduras, traumatismos y exposición a sustancias tóxicas adicionales que agravan el cuadro clínico. Antes de administrar Cyanokit, se recomienda comprobar la presencia de las siguientes circunstancias en las personas afectadas:

- Exposición al humo de incendio en una zona cerrada.
- Presencia de hollín alrededor de la boca, la nariz y/o la orofaringe.
- Alteración del estado mental.

En este contexto, la hipotensión y/o una concentración plasmática de lactato  $\geq 10$  mmol/l (superior a la mencionada en signos y síntomas debido al hecho de que el monóxido de carbono contribuye a la acidemia láctica) sugieren firmemente la intoxicación por cianuro. En presencia de los signos anteriores, el tratamiento con Cyanokit no debe retrasarse a fin de obtener una concentración plasmática de lactato.

### Reacciones de hipersensibilidad

Antes de la administración de Cyanokit, debe tenerse en cuenta la relación riesgo/beneficio ante la hipersensibilidad comprobada a la hidroxocobalamina o vitamina B<sub>12</sub>, puesto que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en los pacientes que reciben hidroxocobalamina (ver sección 4.8).

### Aumento de la presión arterial

En los pacientes que reciben hidroxocobalamina puede producirse un aumento transitorio, generalmente asintomático, de la presión arterial. El aumento máximo de la presión arterial se ha observado hacia el final de la perfusión (ver sección 4.8).

### Efectos en el análisis de cianuro en sangre

La hidroxocobalamina reducirá las concentraciones de cianuro en sangre. Si bien no se requiere la determinación de la concentración de cianuro en sangre y no debe retrasar el tratamiento con hidroxocobalamina, puede ser de utilidad para comprobar la intoxicación por cianuro. Si se planea la determinación de la concentración de cianuro en sangre, se recomienda extraer la muestra de sangre antes de iniciar el tratamiento con Cyanokit.

### Interferencia con la evaluación de quemaduras

Debido a su color rojo intenso, la hidroxocobalamina puede inducir una coloración roja de la piel y, por lo tanto, puede interferir con la evaluación de quemaduras. Sin embargo, las lesiones cutáneas, el edema y el dolor sugieren firmemente quemaduras.

### Interferencia con los análisis de laboratorio

Debido a su color rojo intenso, la hidroxocobalamina puede interferir con la determinación de algunos parámetros de laboratorio (por ejemplo, bioquímica clínica, hematología, coagulación y parámetros urinarios). Los estudios *in vitro* indican que la magnitud y la duración de la interferencia dependen de numerosos factores, como la dosis de hidroxocobalamina, el analito, la concentración de analito, la metodología, el analizador, las concentraciones de cobalaminas-(III), incluida la cianocobalamina, y parcialmente, el tiempo entre la extracción y la determinación.

Basándose en estudios *in vitro* y en los datos farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos, la siguiente tabla describe la interferencia con los análisis de laboratorio que puede observarse tras la administración de una dosis de 5 g de hidroxocobalamina. Puede esperarse que la interferencia tras la administración de una dosis de 10 g persista hasta 24 horas más. La magnitud y la duración de la interferencia en los pacientes intoxicados por cianuro pueden diferir según la gravedad de la intoxicación. Los resultados pueden variar considerablemente de un analizador a otro; por lo que se requiere precaución al informar e interpretar los resultados de laboratorio.

### Interferencias observadas *in vitro* de hidroxocobalamina con los análisis de laboratorio

Parámetro de laboratorio	No se observa interferencia	Aumentados artificialmente*	Disminuidos artificialmente*	Impredecibles***	Duración de la interferencia tras una dosis de 5 g
Bioquímica clínica	Calcio Sodio Potasio Cloruro Urea Gammaglutamil transferasa (GGT)	Creatinina Bilirrubina total y conjugada** Triglicéridos Colesterol Proteínas totales Glucosa Albumina Fosfatasa alcalina	Alanina aminotransferasa (ALT) Amilasa	Fosfato Ácido úrico Aspartato aminotransferasa (AST) Creatina cinasa (CK) Creatina cinasa isoenzima MB (CKMB) Lactato deshidrogenasa (LDH)	24 horas con la excepción de bilirrubina (hasta 4 días)
Hematología	Eritrocitos Hematocrito Volumen corpuscular medio (VCM) Leucocitos Linfocitos Monocitos Eosinófilos Neutrófilos Plaquetas	Hemoglobina (Hb) Hemoglobina corpuscular media (HCM) Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC)			De 12 a 16 horas
Coagulación				Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) Tiempo de protrombina (TP) Quick o INR	24 horas

\*  $\geq 10\%$  de interferencia observada al menos en un analizador.

\*\* Disminuida artificialmente mediante el método de diazo.

\*\*\* Resultados incongruentes.

Analizadores usados: 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)

La hidroxocobalamina puede interferir con todos los parámetros colorimétricos de la orina. Los efectos en estas pruebas duran habitualmente 48 horas después de una dosis de 5 g, pero pueden persistir periodos más prolongados. Se requiere precaución en la interpretación de las pruebas colorimétricas urinarias mientras exista cromaturia.

### Interferencia con la hemodiálisis

Debido a su color rojo intenso, la hidroxocobalamina puede provocar que las máquinas de hemodiálisis se apaguen debido a una detección errónea de una “fuga de sangre”. Esto debe tenerse en cuenta antes de iniciar la hemodiálisis en los pacientes tratados con hidroxocobalamina.

#### Uso con otros antidotos contra el cianuro

No se ha establecido la seguridad de la administración simultánea de Cyanokit con otros antidotos contra el cianuro (ver sección 6.2). Si se decide administrar otro antidoto contra el cianuro junto con Cyanokit, estos medicamentos no deben administrarse al mismo tiempo en la misma vía intravenosa (ver sección 6.2).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los estudios en animales han mostrado efectos teratógenos después de la exposición diaria durante toda la organogénesis (ver sección 5.3). No existen datos adecuados sobre el uso de hidroxocobalamina en mujeres embarazadas y se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Sin embargo, teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- que no deben administrarse más de dos inyecciones de hidroxocobalamina,
- que el cuadro clínico es potencialmente mortal,
- la falta de tratamientos alternativos,

hidroxocobalamina puede ser administrada a mujeres embarazadas.

En caso de embarazo conocido en el momento del tratamiento de Cyanokit o en caso de que se conozca el embarazo después del tratamiento con Cyanokit, se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen rápidamente la exposición durante el embarazo al titular de la autorización de comercialización y/o a las autoridades sanitarias y que sigan detenidamente el embarazo y su resultado.

##### Lactancia

Debido a que la hidroxocobalamina se administrará en situaciones potencialmente mortales, la lactancia no es una contraindicación para su uso. A falta de datos en lactantes se recomienda la interrupción de la lactancia materna después de recibir Cyanokit.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, 347 sujetos recibieron hidroxocobalamina. De estos 347, en 245 pacientes se sospechaba exposición al cianuro en el momento de la administración de hidroxocobalamina. Los 102 pacientes restantes eran voluntarios sanos que no habían sido expuestos al cianuro en el momento de la administración de hidroxocobalamina.

La mayoría de los pacientes presentaron una coloración roja reversible de la piel y las membranas mucosas, que puede permanecer hasta 15 días después de la administración de Cyanokit. Todos los pacientes mostraron una coloración roja oscura de la orina, bastante marcada durante los tres días

siguientes a la administración. Esta coloración puede permanecer hasta 35 días después de la administración de Cyanokit.

#### Lista de reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de Cyanokit. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos disponibles, no es posible aplicar estimaciones de frecuencias:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución del porcentaje de linfocitos.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico, erupción cutánea, urticaria y prurito.

#### Trastornos psiquiátricos

Intranquilidad

#### Trastornos del sistema nervioso

Trastorno de la memoria; mareos.

#### Trastornos oculares

Inflamación, irritación, enrojecimiento.

#### Trastornos cardiacos

Extrasístoles ventriculares. Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes intoxicados por cianuro.

#### Trastornos vasculares

Aumento transitorio de la presión arterial, que se resuelve generalmente en varias horas; sofocos. En los pacientes intoxicados por cianuro se ha observado una disminución de la presión arterial.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Derrame pleural, disnea, sensación de opresión en la garganta, sequedad en la garganta, molestias torácicas.

#### Trastornos gastrointestinales

Molestias abdominales, dispepsia, diarrea, vómitos, náuseas, disfagia.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Coloración roja reversible de la piel y las membranas mucosas (ver más arriba). Exantemas pustulares, que pueden permanecer varias semanas, afectando principalmente a la cara y el cuello.

#### Trastornos renales y urinarios

Cromaturia (ver más arriba).

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Cefalea; reacción en el lugar de la inyección; edema periférico.

## Exploraciones complementarias

Cyanokit puede causar una coloración roja del plasma, que puede causar un aumento o una reducción artificial en las concentraciones de algunos parámetros de laboratorio (ver sección 4.4).

## *Población pediátrica*

Los datos limitados en los niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) tratados con hidroxocobalamina no mostraron ninguna diferencia en el perfil de seguridad de la hidroxocobalamina entre los adultos y los niños.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**.

## **4.9 Sobredosis**

Se han administrado dosis de hasta 15 g, sin observarse reacciones adversas específicas relacionadas con la dosis. Si se produce sobredosis, el tratamiento debe estar dirigido a los síntomas. En este caso, la hemodiálisis puede ser eficaz, pero sólo está indicada en caso de toxicidad significativa relacionada con la hidroxocobalamina. Sin embargo, la hidroxocobalamina, debido a su color rojo intenso, puede interferir con el funcionamiento de las máquinas de hemodiálisis (ver sección 4.4).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC: V03AB33

#### Mecanismo de acción

La acción de la hidroxocobalamina en el tratamiento de la intoxicación por cianuro se basa en su capacidad para unirse firmemente a los iones cianuro. Cada molécula de hidroxocobalamina puede unirse a un ion cianuro, mediante la sustitución del ligando hidroxilo, vinculado al ion cobalto trivalente, para formar cianocobalamina. La cianocobalamina es un compuesto estable y no tóxico que se excreta por la orina.

#### Eficacia

Debido a consideraciones éticas, no se han realizado estudios controlados sobre la eficacia en seres humanos.

- Farmacología en animales

En un estudio controlado, en perros adultos intoxicados por cianuro, se examinó la eficacia de la hidroxocobalamina. Se intoxicó a los perros mediante la administración intravenosa de una dosis mortal de cianuro de potasio. A continuación, se administró a los perros cloruro de sodio 9 mg/mL ó 75 mg/kg ó 150 mg/kg de hidroxocobalamina, por vía intravenosa, durante 7,5 minutos. Las dosis de 75 mg/kg y 150 mg/kg son aproximadamente equivalentes a 5 g y 10 g de hidroxocobalamina, respectivamente, en seres humanos, no sólo con respecto al peso, sino también con respecto a la  $C_{max}$  de hidroxocobalamina [cobalaminas-(III) totales, ver sección 5.2].

La supervivencia a las 4 horas y a los 14 días fue significativamente superior en los grupos con dosis de 75 mg/kg y 150 mg/kg de hidroxocobalamina, en comparación con los perros que sólo recibieron cloruro de sodio, 9 mg/mL.

### Supervivencia de los perros intoxicados por cianuro

Parámetro	Tratamiento		
	Cloruro de sodio 9 mg/mL (N = 17)	Hidroxocobalamina	
		75 mg/kg (N = 19)	150 mg/kg (N = 18)
Supervivencia a las 4 horas, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Supervivencia a los 14 días, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

\*  $p < 0,025$

La histopatología reveló lesiones cerebrales compatibles con la hipoxia inducida por cianuro. La incidencia de las lesiones cerebrales fue marcadamente más baja en los perros que habían recibido 150 mg/kg de hidroxocobalamina que en los perros que habían recibido 75 mg/kg de hidroxocobalamina o cloruro de sodio a 9 mg/mL.

Probablemente, la recuperación rápida y completa de las propiedades hemodinámicas y, posteriormente, de los gases, el pH y el lactato en sangre después de la intoxicación por cianuro contribuyeron al mejor resultado en los animales tratados con hidroxocobalamina. La hidroxocobalamina redujo las concentraciones de cianuro en sangre desde aproximadamente 120 nmol/mL hasta 30 a 40 nmol/mL hacia el final de la perfusión, en comparación con 70 nmol/mL en los perros que sólo recibieron cloruro de sodio, 9 mg/mL.

- Pacientes intoxicados por cianuro

Un total de 245 pacientes con intoxicación comprobada o presunta por cianuro fueron incluidos en los ensayos clínicos sobre la eficacia de la hidroxocobalamina como antídoto. De los 213 pacientes con intoxicación comprobada por cianuro, la tasa de supervivencia fue del 58%. De los 89 pacientes que murieron, 63 tenían inicialmente un paro cardíaco, lo que sugiere que, casi con seguridad, muchos de estos pacientes habían sufrido una lesión cerebral irreversible antes de la administración de hidroxocobalamina. De los 144 pacientes que no tenían un paro cardíaco con intoxicación comprobada por cianuro, 118 (82%) sobrevivieron. Además, en 34 pacientes con concentraciones conocidas de cianuro superiores al umbral mortal ( $\geq 100$  micromol/l), 21 (62%) sobrevivieron después del tratamiento con hidroxocobalamina.

La administración de hidroxocobalamina se asoció generalmente a una normalización de la presión arterial (presión arterial sistólica  $> 90$  mm Hg) en 17 de 21 pacientes (81%) que presentaban una presión arterial baja (presión arterial sistólica  $> 0$  y  $\leq 90$  mm Hg) tras la exposición al cianuro. Cuando fue posible llevar a cabo una evaluación neurológica a tiempo (96 de los 171 pacientes que presentaban síntomas neurológicos antes de la administración de hidroxocobalamina), 51 (53%) pacientes que recibieron hidroxocobalamina mostraron mejoría o un restablecimiento completo.

- Personas de edad avanzada

Aproximadamente 50 personas con intoxicación comprobada o presunta por cianuro, de 65 años o más, recibieron hidroxocobalamina en ensayos clínicos. En general, la eficacia de la hidroxocobalamina en estos pacientes fue similar a la de los pacientes más jóvenes.

- Población pediátrica

Se ha comprobado la eficacia de la hidroxocobalamina en 54 pacientes pediátricos. La media de edad de estos pacientes fue de aproximadamente seis años y la dosis media de hidroxocobalamina fue de aproximadamente 120 mg/kg de peso corporal. La tasa de supervivencia, del 41%, dependió mucho de la situación clínica. De los 20 pacientes pediátricos sin paro cardíaco inicial, 18 (90%) sobrevivieron, de los cuales, cuatro quedaron con secuelas. En general, la eficacia de la hidroxocobalamina en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración por vía intravenosa de Cyanokit, se produce una unión significativa a las proteínas plasmáticas y a compuestos fisiológicos de bajo peso molecular, para formar diversos complejos de cobalamina-(III) mediante la sustitución del ligando hidroxilo. Las cobalaminas-(III) de bajo peso molecular formadas, incluida la hidroxocobalamina, se denominan cobalaminas-(III) libres; la suma de cobalaminas libres y unidas a las proteínas se conoce como cobalaminas-(III) totales. A fin de reflejar la exposición a la suma de todos sus derivados, se investigaron las propiedades farmacocinéticas de las cobalaminas-(III) en lugar de la hidroxocobalamina, lo que requiere la unidad de concentración microeq/mL (es decir, la entidad cobalamina-(III) sin el ligando específico).

Se observaron las propiedades farmacocinéticas proporcionales a la dosis después de la administración intravenosa de una dosis única de 2,5 a 10 g de Cyanokit en voluntarios sanos. Se determinaron valores medios para la  $C_{max}$  de la cobalamina-(III) libre y total, de 113 microeq/mL, y 579 microeq/mL, respectivamente, tras la administración de una dosis de 5 g de Cyanokit (la dosis inicial recomendada). De manera similar, se determinaron valores medios para la  $C_{max}$  de la cobalamina-(III) libre y totales, de 197 microeq/mL y 995 microeq/mL, respectivamente, tras la administración de una dosis de 10 g de Cyanokit. Las semividas medias predominantes de las cobalaminas-(III) libres y totales fueron de aproximadamente 26 a 31 horas después de recibir las dosis de 5 g y de 10 g.

La cantidad total media de cobalaminas-(III) excretadas por la orina durante el período de recogida de 72 horas fue aproximadamente del 60% tras una dosis de 5 g y aproximadamente del 50% tras una dosis de 10 g de Cyanokit. En total, se calculó que la excreción urinaria total fue como mínimo del 60 al 70% de la dosis administrada. La mayor parte de la excreción urinaria se produjo durante las primeras 24 horas; sin embargo, se observó coloración roja de la orina hasta 35 días después de la perfusión intravenosa.

Tras la normalización de los pacientes hombres y mujeres según el peso corporal, no se revelaron diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos en el plasma y en la orina de las cobalaminas-(III) libres y totales, después de la administración de 5 ó 10 g de Cyanokit.

En pacientes intoxicados por cianuro, se espera que la hidroxocobalamina se una al cianuro para formar cianocobalamina, que se excreta por la orina. Las propiedades farmacocinéticas de las cobalaminas-(III) totales en esta población puede afectarse por la carga de cianuro en el organismo, puesto que se ha descrito con anterioridad en voluntarios sanos, que la cianocobalamina presenta una semivida de 2 a 3 veces más baja que las cobalaminas-(III) totales.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios con conejos anestesiados, la hidroxocobalamina mostró efectos hemodinámicos (aumento de la presión arterial media y de la resistencia periférica total, disminución del gasto cardiaco), en relación con su propiedad anti-óxido nítrico.

No se identificaron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas y de genotoxicidad. Se observó que los principales órganos diana fueron el hígado y los riñones. Sin embargo, estas observaciones sólo se realizaron a niveles de exposición considerados superiores a los niveles máximos de exposición en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. En particular, se observó fibrosis hepática en perros, tras la administración de dosis de 300 mg/kg de hidroxocobalamina durante cuatro semanas. Esta observación es de relevancia poco significativa en los seres humanos, puesto que dichos cambios no se observaron en ensayos clínicos a corto plazo realizados con hidroxocobalamina.

Se observó toxicidad en el desarrollo, incluso teratogenia, en ratas y conejos, a niveles de dosis de 150 mg/kg y superiores, administrados diariamente durante toda la organogénesis. La dosis de 150 mg/kg se corresponde aproximadamente con la dosis máxima recomendada en seres humanos.

No se dispone de datos sobre la fertilidad en varones y mujeres, ni sobre el desarrollo perinatal o posnatal. No se ha evaluado el potencial cancerígeno de la hidroxocobalamina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Se observó incompatibilidad física (formación de partículas) con la mezcla de solución reconstituida de hidroxocobalamina y los siguientes medicamentos: diazepam, dobutamina, dopamina, fentanilo, nitroglicerina, pentobarbital, fenitoína sódica, propofol y tiopental.

Se observó incompatibilidad química entre la mezcla de solución reconstituida de hidroxocobalamina y los siguientes medicamentos: epinefrina, hidrocloreuro de lidocaína, adenosina, atropina, midazolam, ketamina, cloruro de succinilcolina, hidrocloreuro de amiodarona, hidrogenocarbonato de sodio, tiosulfato de sodio, nitrito de sodio, y se ha documentado con ácido ascórbico.

En consecuencia, estos y otros medicamentos no deben administrarse simultáneamente por la misma vía intravenosa que la hidroxocobalamina.

No se recomienda la administración simultánea de hidroxocobalamina y productos hemáticos (sangre, concentrado de eritrocitos, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado) por la misma vía intravenosa.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Para los fines de su uso ambulatorio, Cyanokit puede exponerse durante periodos cortos a las variaciones de la temperatura del transporte habitual (15 días sometido a temperaturas entre 5°C y 40°C), del transporte en el desierto (4 días sometido a temperaturas entre 5°C y 60°C) y a ciclos de congelación y descongelación (15 días sometido a temperaturas entre -20°C y 40°C). Si estas condiciones temporales se han excedido, el producto debe desecharse.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en la solución reconstituida con cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%), durante 6 horas, a una temperatura entre 2°C y 40°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe emplearse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben sobrepasar las 6 horas, a una temperatura de 2°C a 8°C.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio, de 250 mL, de tipo I, incoloro, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio, con una tapa de plástico.

Cada envase contiene un vial empaquetado en una caja de cartón, un dispositivo de transferencia estéril, un equipo de perfusión intravenosa estéril y un catéter corto estéril para la administración a niños.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

Cada vial debe reconstituirse con 200 mL del disolvente, usando el dispositivo de transferencia estéril suministrado. El disolvente recomendado es cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%) en solución inyectable. Sólo si no se dispone de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%) en solución inyectable, puede utilizarse también solución de lactato de Ringer o glucosa a 50 mg/mL (5%) en solución inyectable.

El vial de Cyanokit debe balancearse o invertirse durante al menos un minuto para mezclar la solución. No debe agitarse, ya que ello puede llevar a la formación de espuma y, dificultar, por lo tanto, la comprobación de la reconstitución. Debido a que la solución reconstituida es una solución de color rojo oscuro, es posible que no se vean algunas partículas insolubles. Por esta razón, debe utilizarse el equipo de perfusión intravenosa proporcionado en el kit, que contiene un filtro adecuado que debe cebarse con la solución reconstituida.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/420/002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2007

Fecha de la última renovación: 20 de julio de 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.