

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cyanokit 2,5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 g hydroxokobalamin.
Efter beredning med 100 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Mörkrött, kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av känd eller misstänkt cyanidförgiftning hos alla åldersgrupper.

Cyanokit ska användas tillsammans med lämplig sanering och stödåtgärder (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Initial dos

Vuxna: Den initiala dosen av Cyanokit är 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den initiala dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Kroppsvikt i kg	5	10	20	30	40	50	60
Initial dos i g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
i mL	14	28	56	84	112	140	168

Följande dos

Beroende på förgiftningens svårighetsgrad och det kliniska svaret (se avsnitt 4.4), kan en andra dos administreras.

Vuxna: Den följande dosen av Cyanokit är 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den följande dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Maximal dos

Vuxna: Den högsta totala rekommenderade dosen är 10 g.

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den högsta totala rekommenderade dosen 140 mg/kg, dock högst 10 g.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Trots att hydroxokobalamins säkerhet och verkan inte har studerats hos patienter med njur- och leverfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering för dessa patienter eftersom Cyanokit endast ges som akutläkemedel i en akut, livshotande situation.

Administreringsätt

Den initiala dosen av Cyanokit administreras som en intravenös infusion under 15 minuter.

Hastigheten vid intravenös infusion av andra dosen varierar mellan 15 minuter (för patienter som är ytterst instabila) och 2 timmar baserat på patientens tillstånd.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Inga.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av cyanidförgiftning måste innebära en omedelbar säkerställning av fria luftvägar, tillräcklig syresättning och vätsketillförsel, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Hänsyn måste tas till saneringsåtgärder som baseras på exponeringsvägen.

Cyanokit ersätter inte syrgasbehandling och får inte fördröja vidtagandet av ovanstående åtgärder.

Initialt är ofta cyanidförgiftningens förekomst och omfattning inte känd. Det finns inte något allmänt tillgängligt, snabbt och bekräftande blodcyanidtest. Behandlingsbesluten måste grundas på klinisk anamnes och/eller tecken och symtom på cyanidförgiftning.

Cyanidförgiftning kan uppstå vid exponering för rök från bränder i slutna utrymmen, inhalation, intag eller dermal exponering. Källor till cyanidförgiftning är vätecyanid och dess salter, cyanföreningar, inklusive cyanogena växter, alifatiska nitriler eller långvarig exponering för natriumnitroprussid.

Tecken och symtom på cyanidförgiftning

Vanliga tecken och symtom på cyanidförgiftning omfattar: illamående, kräkningar, huvudvärk, förändrad mental status (t.ex. förvirring, desorientering), trångghetskänsla i bröstet, dyspné, takypné eller hyperpné (tidigt), bradypné eller apné (sent), hypertoni (tidigt) eller hypotoni (sent), kardiovaskulär kollaps, krampanfall eller koma, mydriasis och plasmalaktatkoncentration > 8 mmol/l.

Vid scenarion där ett flertal offer förväntas, t.ex. vid terrorism eller kemiska olyckor, kan paniksymtom såsom takypné och kräkningar likna tidiga tecken på cyanidförgiftning. Förekomst av förändrad mental status (förvirring och desorientering) och/eller mydriasis tyder på äkta cyanidförgiftning.

Rökinhalation

Alla rökinhalationsoffer behöver inte få cyanidförgiftning, men de kan uppvisa brännskador, trauma och ha exponerats för andra toxiska substanser, vilket förvärrar den kliniska bilden. Innan Cyanokit administreras, rekommenderas att den drabbade personen kontrolleras med avseende på förekomst av följande:

- exponering för brandrök i ett slutet utrymme
- sot runt mun, näsa och/eller orofarynx
- förändrad mental status

I detta fall tyder hypotoni och/eller en plasmalaktatkoncentration på ≥ 10 mmol/l (högre än den som nämns under tecken och symptom, beroende på att kolmonoxid bidrar till laktacidosis) starkt på cyanidförgiftning. Vid förekomst av ovanstående tecken, får behandling med Cyanokit inte uppskjutas för att erhålla en plasmalaktatkoncentration.

Överkänslighetsreaktioner

Eftersom överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin måste en känd överkänslighet mot hydroxokobalamin eller vitamin B₁₂ tas med i en risk-nytta bedömning innan Cyanokit administreras (se avsnitt 4.8).

Njurpåverkan

Oxalatkristaller har observerats i urin hos friska frivilliga som fått hydroxokobalamin. Fall av akut njursvikt med akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion och kalciumoxalatkristaller i urin har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxokobalamin vid känd eller misstänkt cyanidförgiftning. I vissa fall krävdes hemodialys för att uppnå återhämtning (se avsnitt 4.8). Som en säkerhetsåtgärd bör därför regelbunden övervakning av njurfunktionen (inklusive urea och kreatinin i serum) utföras upp till 7 dagar efter tiden för insättande av effekt för Cyanokit. .

Förhöjt blodtryck

En övergående, vanligtvis asymtomatisk höjning av blodtrycket kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin. Den största höjningen av blodtrycket har observerats mot slutet av infusionen (se avsnitt 4.8).

Effekter på blodcyanidtest

Hydroxokobalamin sänker cyanidkoncentrationerna i blodet. Även om det inte är nödvändigt att fastställa cyanidkoncentrationen i blod och detta ej får fördröja behandlingen med hydroxokobalamin kan det vara bra för att dokumentera cyanidförgiftning. Om en bestämning av cyanidnivån i blod planeras, rekommenderas att blodprovet tas innan behandlingen med Cyanokit påbörjas.

Interferens med brännskadebedömning

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin framkalla en rödfärgning av huden och kan därför interferera med brännskadebedömningen. Hudskador, ödem och smärta tyder dock starkt på brännskador.

Interferens med laborietester

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin interferera med bestämningen av laborietestparametrar (t.ex. klinisk kemi, hematologi, koagulation och urinparametrar). *In vitro*-studier visar att interferensens omfattning och längd beror på många faktorer, såsom dosen hydroxokobalamin, analyt, analytkoncentration, metod, analysator, koncentrationer av kobalaminer (III) inklusive cyanokobalamin samt delvis tiden mellan provtagning och mätning.

Baserat på *in vitro*-studier och farmakokinetiska data som erhållits från friska frivilliga försökspersoner beskriver följande tabell interferens med laborietester, vilken kan observeras efter en dos på 5 g hydroxokobalamin. Interferens efter en dos på 10 g kan förväntas pågå i ytterligare 24 timmar. Interferensens omfattning och längd hos cyanidförgiftade patienter kan skilja sig åt alltefter förgiftningens svårighetsgrad. Resultaten kan variera avsevärt från en analysator till en annan. Därför krävs försiktighet vid rapportering och tolkning av laborieresultat.

Observerade *in vitro*-interferenser av hydroxokobalamin med laborietester

Laboratorieparameter	Ingen interferens observerad	Artificiellt förhöjd*	Artificiellt sänkt*	Oförutsägbar***	Interferensens duration efter en dos på 5 g
Klinisk kemi	Kalcium Natrium Kalium Klorid Urea Gammaglutamyltransferas (GGT)	Kreatinin Totalt och konjugerat bilirubin** Triglycerider Kolesterol Totalt protein Glukos Albumin Alkaliskt fosfatas	Alaninamino-transferas (ALT) Amylas	Fosfat Urinsyra Aspartataminotransferas (AST) Kreatinkinaset (CK) Kreatinkinaset isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenas (LDH)	24 timmar med undantag för bilirubin (upp till 4 dagar)
Hematologi	Erythrocyter Hematokrit Erythrocyternas medelvolym (MCV) Leukocyter Lymfocyter Monocyter Eosinofiler Neutrofiler Trombocyter	Hemoglobin (Hb) Medelmängd av Hb i erythrocyterna (MCH) Medelkoncentration av Hb i erythrocyterna (MCHC)			12-16 timmar
Koagulation				Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) Protrombintid (PT) Quick eller INR	24 timmar

* $\geq 10\%$ interferens observerad med minst en analysator

** Artificiellt sänkt vid användning av diazometoden

*** Motsägelsefulla resultat

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

Hydroxokobalamin kan interferera med alla kolorimetriska urinparametrar. Effekterna på dessa tester varar normalt i 48 timmar efter en dos på 5 g, men kan kvarstå under längre tid. Försiktighet krävs vid tolkning av de kolorimetriska urintesterna så länge kromaturlösligheten förekommer.

Interferens med hemodialys

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin medföra att hemodialysapparater stannar på grund av felaktig upptäckt av ett "blodläckage". Detta bör övervägas innan hemodialys påbörjas hos patienter som behandlas med hydroxokobalamin.

Användning tillsammans med andra cyanidantidoter

Säkerheten vid samtidig administrering av Cyanokit med andra cyanidantidoter har inte fastställts (se avsnitt 6.2). Vid beslut att administrera Cyanokit tillsammans med annan cyanidantidot, får dessa läkemedel inte administreras samtidigt via samma intravenösa infart (se avsnitt 6.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat teratogena effekter efter daglig exponering under den organbildande perioden (se avsnitt 5.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med hydroxokobalamin saknas och risken för människa är okänd.

Dock med hänsyn tagen till:

- att högst två injektioner av hydroxokobalamin administreras,
- det potentiellt livshotande tillståndet,
- avsaknaden av alternativ behandling,

kan hydroxokobalamin ges till gravida kvinnor.

Om graviditet är känd vid behandlingen med Cyanokit, eller graviditet blir känd efter behandlingen med Cyanokit, ska den behandlande hälso- och sjukvårdspersonalen omedelbart meddela exponeringen under graviditet till Innehavaren av godkännandet för försäljning och/eller hälsovårdsmyndigheter, samt noggrant följa graviditeten och dess förlopp.

Amning

Eftersom hydroxokobalamin administreras i potentiellt livshotande situationer, är amning inte en kontraindikation för dess användning. På grund av avsaknad av data från spädbarn som ammas, rekommenderas att amning avbryts efter infusion av Cyanokit.

Fertilitet

Inga studier på fertilitet har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 347 försökspersoner exponerades för hydroxokobalamin i kliniska studier. Av dessa 347 försökspersoner misstänktes 245 patienter ha exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades. De återstående 102 försökspersonerna var friska frivilliga försökspersoner, som inte hade exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades.

Förteckning över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av Cyanokit. På grund av begränsningar i tillgänglig data, är det emellertid inte möjligt att göra någon frekvensuppskattning.

Blodet och lymfsystemet

Minskad procentandel lymfocyter.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner omfattande angioneurotiskt ödem, hudutslag, urtikaria och klåda.

Psykiska störningar

Rastlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Försämrat minne; yrsel.

Ögon

Svullnad, irritation, rödhet.

Hjärtat

Ventrikulär extrasystole. En ökad hjärtfrekvens observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Blodkärl

Övergående höjning av blodtrycket som vanligen normaliseras efter några timmar; värmevallning. En sänkning av blodtrycket observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Pleurautgjutning, dyspné, trånghetskänsla i strupen, halstorrhet, obehag i bröstet.

Magtarmkanalen

Obehag i buken, dyspepsi, diarré, kräkningar, illamående, dysfagi.

Hud och subkutan vävnad

Reversibel rödfärgning av hud och slemhinnor: de flesta patienter kommer uppleva detta i upp till 15 dagar efter administrering av Cyanokit.

Pustulösa hudutslag som kan kvarstå i flera veckor och som främst drabbar ansikte och hals.

Njurar och urinvägar

- Akut njursvikt med akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion, kalciumoxalatkrystaller i urin (se avsnitt 4.4)
- Kromaturi: alla patienter kommer att uppvisa en ganska tydligt mörkt rödfärgad urin under de tre första dagarna som följer efter administrering. Urinfärgningen kan kvarstå i upp till 35 dagar efter administrering av Cyanokit (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Huvudvärk; reaktion vid injektionsstället; perifert ödem.

Undersökningar

Cyanokit kan orsaka röd missfärgning av plasman, vilken kan orsaka artificiell höjning eller sänkning av nivåerna för vissa laboratorieparametrar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Begränsade data från barn (0 till 18 år) som behandlats med hydroxokobalamin visade inte någon skillnad i säkerhetsprofilen för hydroxokobalamin mellan vuxna och barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Doser upp till 15 g har administrerats utan rapporterade specifika dosrelaterade biverkningar. Vid överdosering inriktas behandlingen till att vara symtomatisk. Under sådana förhållanden kan hemodialys vara effektivt, men det är dock endast indicerat vid signifikant toxicitet som är förknippad med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin kan dock på grund av sin djupröda färg störa funktionen hos hemodialysapparater (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB33

Verkningsmekanism

Hydroxokobalamins verkningsmekanism vid behandling av cyanidförgiftning baseras på dess förmåga att hårt binda cyanidjoner. Varje hydroxokobalaminmolekyl kan genom att substituera hydroxoliganden, som är bunden till den trivalenta koboltjonen, binda en cyanidjon så att cyanokobalamin bildas. Cyanokobalamin är en stabil, ogiftig förening som utsöndras i urinen.

Effekt

Av etiska skäl har inga kontrollerade effektstudier genomförts på människa.

- Djurfarmakologi

Effektiviteten hos hydroxokobalamin undersöktes i en kontrollerad studie på cyanidförgiftade vuxna hundar. Hundarna förgiftades genom intravenös administrering av en dödlig dos kaliumcyanid. Hundarna fick därefter natriumklorid 9 mg/mL eller hydroxokobalamin 75 mg/kg eller 150 mg/kg genom intravenös administrering under 7,5 minuter. Doserna 75 mg/kg och 150 mg/kg är ungefär ekvivalenta med 5 g respektive 10 g hydroxokobalamin hos människa, inte enbart baserat på kroppsvikt utan även på C_{max} för hydroxokobalamin [totala kobalaminer (III), se avsnitt 5.2].

Överlevnaden efter 4 timmar och efter 14 dagar var signifikant större i dosgrupperna med hydroxokobalamin 75 mg/kg och 150 mg/kg jämfört med hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/mL.

Överlevnad hos cyanidförgiftade hundar

Parameter	Behandling		
	Natriumklorid 9 mg/mL (n=17)	Hydroxokobalamin	
		75 mg/kg (n=19)	150 mg/kg (n=18)
Överlevnad efter 4 timmar, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Överlevnad efter 14 dagar, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Histopatologin visade hjärnskador som överensstämde med cyanidinducerad hypoxi. Förekomsten av hjärnskador var påtagligt lägre hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 150 mg/kg än hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 75 mg/kg eller natriumklorid 9 mg/mL.

Den snabba och fullständiga återhämtningen av hemodynamik och därefter blodgaser, pH och laktat efter cyanidförgiftningen bidrog troligen till det bättre utfallet hos djur som behandlats med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin reducerade cyanidkoncentrationerna i helblod från ca 120 nmol/mL till 30–40 nmol/mL i slutet av infusionen jämfört med 70 nmol/mL hos hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/mL.

- Cyanidförgiftade patienter

Totalt 245 patienter med misstänkt eller känd cyanidförgiftning inkluderades i de kliniska studierna på effekten hos hydroxokobalamin som antidot. Hos de 213 patienter med känt utfall var överlevnaden 58 %. Av de 89 patienter som dog hade 63 stycken initialt hjärtstillestånd, vilket tyder på att många av dessa patienter hade nästan säkert drabbats av obotlig hjärnskada före administrering av hydroxokobalamin. Av de 144 patienter som inte hade initialt hjärtstillestånd och vars utfall var känt, överlevde 118 (82 %). Efter behandling med hydroxokobalamin överlevde dessutom 21 (62 %) av de 34 patienter med kända cyanidkoncentrationer över den dödliga tröskeln ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Administreringen av hydroxokobalamin var generellt förknippad med en normalisering av blodtrycket (systoliskt blodtryck $> 90 \text{ mmHg}$) hos 17 av 21 patienter (81 %) som hade lågt blodtryck (systoliskt blodtryck > 0 och F 90 mmHg) efter exponering för cyanid. När neurologisk bedömning över tid var möjlig (96 patienter av de 171 patienter som uppvisade neurologiska symtom före administrering av hydroxokobalamin), visade 51 (53 %) patienter som fick hydroxokobalamin förbättring eller fullständigt tillfrisknande.

- Äldre

Ungefär 50 kända eller misstänkta cyanidoffer i åldern 65 år eller äldre fick hydroxokobalamin i kliniska studier. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos dessa patienter likartad den hos yngre patienter.

- Pediatrik population

Dokumentation på effektiviteten finns för 54 barn. Barnens genomsnittliga ålder var omkring sex år och den genomsnittliga dosen av hydroxokobalamin var omkring 120 mg/kg kroppsvikt. Överlevnadsfrekvensen på 41 % var i mycket hög grad beroende av den kliniska situationen. Av de 20 barnen utan hjärtstillestånd överlevde 18 (90 %), av vilka fyra med sviter. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos barn likartad den hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av Cyanokit sker en signifikant bindning till plasmaproteiner och fysiologiska ämnen med låg molekylvikt, så att det bildas olika kobalamin (III)-komplex genom att hydroxoliganden byts ut. De bildade kobalaminerna (III) med låg molekylvikt, inklusive hydroxokobalamin, kallas fria kobalaminer (III). Summan av fria och proteinbundna kobalaminer kallas totala kobalaminer (III). För att återspegla exponeringen för summan av alla derivat, undersöktes farmakokinetiken för kobalaminer (III) istället för hydroxokobalamin, vilket krävde koncentrationsenheten $\mu\text{g eq/mL}$ (dvs. kobalamin (III) utan specifik ligand)

Dosproportionell farmakokinetik observerades efter intravenös administrering av engångsdoser på 2,5 till 10 g Cyanokit till friska frivilliga försökspersoner. Genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 113 respektive 579 $\mu\text{g eq/mL}$ bestämdes efter en dos på 5 g av Cyanokit (rekommenderad initial dos). På samma sätt bestämdes genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 197 respektive 995 $\mu\text{g eq/mL}$ efter dosen 10 g Cyanokit. Den vanligaste genomsnittliga halveringstiden för fria och totala kobalaminer (III) var ca 26 till 31 timmar vid dosnivån 5 och 10 g.

Den genomsnittliga, totala mängden kobalaminer (III) som utsöndrades i urinen under insamlingsperioden på 72 timmar var ca 60 % av en dos på 5 g och ca 50 % av en dos på 10 g Cyanokit. Totalt beräknades den totala urinutsöndringen vara minst 60 till 70 % av den administrerade dosen. Större delen av urinutsöndringen skedde under de första 24 timmarna, men rödfärgad urin observerades i upp till 35 dagar efter den intravenösa infusionen.

Vid normalisering för kroppsvikt visade manliga och kvinnliga försökspersoner inga större skillnader i farmakokinetiska plasma- och urinparametrar för fria och totala kobalaminer (III) efter administrering av 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos cyanidförgiftade patienter förväntas hydroxokobalamin binda cyanid och bilda cyanokobalamin, som utsöndras i urinen. Farmakokinetiken för totala kobalaminer (III) i denna population kan påverkas av kroppens cyanidbelastning, eftersom cyanokobalamin rapporterades ha 2–3 gånger kortare halveringstid än totala kobalaminer (III) hos friska frivilliga försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos sövda kaniner gav hydroxokobalamin hemodynamiska effekter (förhöjt genomsnittligt arteriellt blodtryck och ökat totalt perifert motstånd, minskad hjärtminutvolym), relaterade till dess kväveoxidremsande egenskap.

Gångse studier avseende endostoxicitet, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Levern och njurarna visade sig vara de främsta målorganen. Fynden sågs dock endast vid exponeringsnivåer som anses vara högre än vid maximal exponering hos människa. Dessa effekter bedöms därför ha begränsad klinisk relevans. Särskilt leverfibros observerades hos hund efter administrering av hydroxokobalamin 300 mg/kg i 4 veckor. Det är osannolikt att detta fynd har någon relevans för människa, eftersom det inte rapporterades i korttidsstudier på hydroxokobalamin.

Utvecklingstoxicitet, inklusive teratogenicitet, observerades hos råtta och kanin vid dosnivåer på 150 mg/kg och däröver vid daglig administrering under den organbildande perioden. Dosen 150 mg/kg motsvarar ungefär den högsta rekommenderade dosen till människa.

Inga data finns tillgängliga på manlig och kvinnlig fertilitet eller på peri- och postnatal utveckling. Hydroxokobalamin har inte utvärderats med avseende på karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Fysikalisk inkompatibilitet (partikelbildning) observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med följande läkemedel: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, fenytoinnatrium, propofol och tiopental.

Kemisk inkompatibilitet observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med adrenalin, lidokainhydroklorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylkoliniklorid, amiodaronhydroklorid, natriumbikarbonat, natriumtiosulfat och natriumnitrit, samt har rapporterats med askorbinsyra.

Därför får dessa och andra läkemedel inte administreras samtidigt genom samma intravenösa infart som hydroxokobalamin.

Samtidig administrering av hydroxokobalamin och blodprodukter (helblod, packade röda blodkroppar, trombocyt koncentrat och färskfrusen plasma) genom samma intravenösa infart rekommenderas inte.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Vid ambulatorisk användning kan Cyanokit under korta perioder utsättas för de temperaturvariationer som förekommer vid vanlig transport (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 40 °C), transport i öknen (4 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 60 °C), samt nedfrysnings- eller upptiningscykler (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan -20 °C och 40 °C). Om dessa temporära förhållanden har överskridits, ska produkten kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet av brukslösning beredd med natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) har vid användning i temperaturer mellan 2 °C och 40 °C visats vara 6 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 6 timmar vid 2 °C till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mL injektionsflaska av ofärgat typ II-glas med propp av brombutylgummi och ett aluminiumlock med plastförslutning.

Varje förpackning innehåller två injektionsflaskor (varje injektionsflaska är förpackad i en pappkartong), två sterila överföringskanyler, ett sterilt infusionsset för intravenös användning och en kort steril kateter för administrering till barn.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Varje injektionsflaska ska beredas med 100 mL spädningsvätska med hjälp av den medföljande sterila överföringskanylen. Rekommenderad spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning. Endast om natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, inte finns tillgänglig, kan även Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning, användas.

Injektionsflaskan med Cyanokit ska vaggas eller vändas upp och ned under minst 30 sekunder så att lösningen blandas. Den får inte skakas eftersom detta kan orsaka skumbildning, vilket kan göra det svårare att kontrollera att pulvret har lösts upp. Eftersom den färdigberedda lösningen är en mörkröd lösning, kan det hända att några olösliga partiklar förbises. Det intravenösa infusionssetet som medföljer kitet måste därför användas eftersom det har ett lämpligt filter och ska fyllas med den färdigberedda lösningen. Upprepa vid behov denna procedur med den andra injektionsflaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 november 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cyanokit 5 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin.
Efter beredning med 200 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Mörkrött, kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av känd eller misstänkt cyanidförgiftning hos alla åldersgrupper.

Cyanokit ska användas tillsammans med lämplig sanering och stödåtgärder (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Initial dos

Vuxna: Den initiala dosen av Cyanokit är 5 g (200 mL, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den initiala dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Kroppsvikt i kg	5	10	20	30	40	50	60
Initial dos i g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
i mL	14	28	56	84	112	140	168

Följande dos

Beroende på förgiftningens svårighetsgrad och det kliniska svaret (se avsnitt 4.4), kan en andra dos administreras.

Vuxna: Den följande dosen av Cyanokit är 5 g (200 mL, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den följande dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Maximal dos

Vuxna: Den högsta totala rekommenderade dosen är 10 g.

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den högsta totala rekommenderade dosen 140 mg/kg, dock högst 10 g.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Trots att hydroxokobalamins säkerhet och verkan inte har studerats hos patienter med njur- och leverfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering för dessa patienter eftersom Cyanokit endast ges som akutläkemedel i en akut, livshotande situation.

Administreringsätt

Den initiala dosen av Cyanokit administreras som en intravenös infusion under 15 minuter.

Hastigheten vid intravenös infusion av andra dosen varierar mellan 15 minuter (för patienter som är ytterst instabila) och 2 timmar baserat på patientens tillstånd.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Inga.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av cyanidförgiftning måste innebära en omedelbar säkerställning av fria luftvägar, tillräcklig syresättning och vätsketillförsel, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Hänsyn måste tas till saneringsåtgärder som baseras på exponeringsvägen.

Cyanokit ersätter inte syrgasbehandling och får inte fördröja vidtagandet av ovanstående åtgärder.

Initialt är ofta cyanidförgiftningens förekomst och omfattning inte känd. Det finns inte något allmänt tillgängligt, snabbt och bekräftande blodcyanidtest. Behandlingsbesluten måste grundas på klinisk anamnes och/eller tecken och symtom på cyanidförgiftning.

Cyanidförgiftning kan uppstå vid exponering för rök från bränder i slutna utrymmen, inhalation, intag eller dermal exponering. Källor till cyanidförgiftning är vätecyanid och dess salter, cyanföreningar, inklusive cyanogena växter, alifatiska nitriler eller långvarig exponering för natriumnitroprussid.

Tecken och symtom på cyanidförgiftning

Vanliga tecken och symtom på cyanidförgiftning omfattar: illamående, kräkningar, huvudvärk, förändrad mental status (t.ex. förvirring, desorientering), trångghetskänsla i bröstet, dyspné, takypné eller hyperpné (tidigt), bradypné eller apné (sent), hypertoni (tidigt) eller hypotoni (sent), kardiovaskulär kollaps, krampanfall eller koma, mydriasis och plasmalaktatkoncentration > 8 mmol/l.

Vid scenarion där ett flertal offer förväntas, t.ex. vid terrorism eller kemiska olyckor, kan paniksymtom såsom takypné och kräkningar likna tidiga tecken på cyanidförgiftning. Förekomst av förändrad mental status (förvirring och desorientering) och/eller mydriasis tyder på äkta cyanidförgiftning.

Rökinhalation

Alla rökinhalationsoffer behöver inte få cyanidförgiftning, men de kan uppvisa brännskador, trauma och ha exponerats för andra toxiska substanser, vilket förvärrar den kliniska bilden. Innan Cyanokit administreras, rekommenderas att den drabbade personen kontrolleras med avseende på förekomst av följande:

- exponering för brandrök i ett slutet utrymme
- sot runt mun, näsa och/eller orofarynx
- förändrad mental status

I detta fall tyder hypotoni och/eller en plasmalaktatkoncentration på ≥ 10 mmol/l (högre än den som nämns under tecken och symtom, beroende på att kolmonoxid bidrar till laktacidosis) starkt på cyanidförgiftning. Vid förekomst av ovanstående tecken, får behandling med Cyanokit inte uppskjutas för att erhålla en plasmalaktatkoncentration.

Överkänslighetsreaktioner

Eftersom överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin måste en känd överkänslighet mot hydroxokobalamin eller vitamin B₁₂ tas med i en risk-nytta bedömning innan Cyanokit administreras (se avsnitt 4.8).

Njurpåverkan

Oxalatkristaller har observerats i urin hos friska frivilliga som fått hydroxokobalamin. Fall av akut njursvikt med akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion och kalciumoxalatkristaller i urin har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxokobalamin vid känd eller misstänkt cyanidförgiftning. I vissa fall krävdes hemodialys för att uppnå återhämtning (se avsnitt 4.8). Som en säkerhetsåtgärd bör därför regelbunden övervakning av njurfunktionen (inklusive urea och kreatinin i serum) utföras upp till 7 dagar efter tiden för insättande av effekt för Cyanokit.

Förhöjt blodtryck

En övergående, vanligtvis asymtomatisk höjning av blodtrycket kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin. Den största höjningen av blodtrycket har observerats mot slutet av infusionen (se avsnitt 4.8).

Effekter på blodcyanidtest

Hydroxokobalamin sänker cyanidkoncentrationerna i blodet. Även om det inte är nödvändigt att fastställa cyanidkoncentrationen i blod och detta ej får fördröja behandlingen med hydroxokobalamin kan det vara bra för att dokumentera cyanidförgiftning. Om en bestämning av cyanidnivån i blod planeras, rekommenderas att blodprovet tas innan behandlingen med Cyanokit påbörjas.

Interferens med brännskadebedömning

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin framkalla en rödfärgning av huden och kan därför interferera med brännskadebedömningen. Hudskador, ödem och smärta tyder dock starkt på brännskador.

Interferens med laborietester

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin interferera med bestämningen av laborietestparametrar (t.ex. klinisk kemi, hematologi, koagulation och urinparametrar). *In vitro*-studier visar att interferensens omfattning och längd beror på många faktorer, såsom dosen hydroxokobalamin, analyt, analytkoncentration, metod, analysator, koncentrationer av kobalaminer (III) inklusive cyanokobalamin samt delvis tiden mellan provtagning och mätning.

Baserat på *in vitro*-studier och farmakokinetiska data som erhållits från friska frivilliga försökspersoner beskriver följande tabell interferens med laborietester, vilken kan observeras efter en dos på 5 g hydroxokobalamin. Interferens efter en dos på 10 g kan förväntas pågå i ytterligare 24 timmar. Interferensens omfattning och längd hos cyanidförgiftade patienter kan skilja sig åt alltefter förgiftningens svårighetsgrad. Resultaten kan variera avsevärt från en analysator till en annan. Därför krävs försiktighet vid rapportering och tolkning av laborieresultat.

Observerade *in vitro*-interferenser av hydroxokobalamin med laboratorietester

Laboratorieparameter	Ingen interferens observerad	Artificiellt förhöjd*	Artificiellt sänkt*	Oförutsägbar***	Interferensens duration efter en dos på 5 g
Klinisk kemi	Kalcium Natrium Kalium Klorid Urea Gammaglutamyltransferas (GGT)	Kreatinin Totalt och konjugerat bilirubin** Triglycerider Kolesterol Totalt protein Glukos Albumin Alkaliskt fosfatas	Alaninamino-transferas (ALT) Amylas	Fosfat Urinsyra Aspartataminotransferas (AST) Kreatinkinaset (CK) Kreatinkinaset isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenas (LDH)	24 timmar med undantag för bilirubin (upp till 4 dagar)
Hematologi	Erythrocyter Hematokrit Erythrocyternas medelvolym (MCV) Leukocyter Lymfocyter Monocyter Eosinofiler Neutrofiler Trombocyter	Hemoglobin (Hb) Medelmängd av Hb i erythrocyterna (MCH) Medelkoncentration av Hb i erythrocyterna (MCHC)			12-16 timmar
Koagulation				Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) Protrombintid (PT) Quick eller INR	24 timmar

* $\geq 10\%$ interferens observerad med minst en analysator

** Artificiellt sänkt vid användning av diazometoden

*** Motsägelsefulla resultat

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

Hydroxokobalamin kan interferera med alla kolorimetriska urinparametrar. Effekterna på dessa tester varar normalt i 48 timmar efter en dos på 5 g, men kan kvarstå under längre tid. Försiktighet krävs vid tolkning av de kolorimetriska urintesterna så länge kromaturlösligheten förekommer.

Interferens med hemodialys

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin medföra att hemodialysapparater stannar på grund av felaktig upptäckt av ett "blodläckage". Detta bör övervägas innan hemodialys påbörjas hos patienter som behandlas med hydroxokobalamin.

Användning tillsammans med andra cyanidantidoter

Säkerheten vid samtidig administrering av Cyanokit med andra cyanidantidoter har inte fastställts (se avsnitt 6.2). Vid beslut att administrera Cyanokit tillsammans med annan cyanidantidot, får dessa läkemedel inte administreras samtidigt via samma intravenösa infart (se avsnitt 6.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat teratogena effekter efter daglig exponering under den organbildande perioden (se avsnitt 5.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med hydroxokobalamin saknas och risken för människa är okänd.

Dock med hänsyn tagen till:

- att högst två injektioner av hydroxokobalamin administreras,
- det potentiellt livshotande tillståndet,
- avsaknaden av alternativ behandling,

kan hydroxokobalamin ges till gravida kvinnor.

Om graviditet är känd vid behandlingen med Cyanokit, eller graviditet blir känd efter behandlingen med Cyanokit, ska den behandlande hälso- och sjukvårdspersonalen omedelbart meddela exponeringen under graviditet till Innehavaren av godkännandet för försäljning och/eller hälsovårdsmyndigheter, samt noggrant följa graviditeten och dess förlopp.

Amning

Eftersom hydroxokobalamin administreras i potentiellt livshotande situationer, är amning inte en kontraindikation för dess användning. På grund av avsaknad av data från spädbarn som ammas, rekommenderas att amning avbryts efter infusion av Cyanokit.

Fertilitet

Inga studier på fertilitet har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 347 försökspersoner exponerades för hydroxokobalamin i kliniska studier. Av dessa 347 försökspersoner misstänktes 245 patienter ha exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades. De återstående 102 försökspersonerna var friska frivilliga försökspersoner, som inte hade exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades.

Förteckning över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av Cyanokit. På grund av begränsningar i tillgänglig data, är det emellertid inte möjligt att göra någon frekvensuppskattning.

Blodet och lymfsystemet

Minskad procentandel lymfocyter.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner omfattande angioneurotiskt ödem, hudutslag, urtikaria och klåda.

Psykiska störningar

Rastlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Försämrat minne; yrsel.

Ögon

Svullnad, irritation, rödhet.

Hjärtat

Ventrikulär extrasystole. En ökad hjärtfrekvens observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Blodkärl

Övergående höjning av blodtrycket som vanligen normaliseras efter några timmar; värmevallning. En sänkning av blodtrycket observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Pleurautgjutning, dyspné, trånghetskänsla i strupen, halstorrhet, obehag i bröstet.

Magtarmkanalen

Obehag i buken, dyspepsi, diarré, kräkningar, illamående, dysfagi.

Hud och subkutan vävnad

Reversibel rödfärgning av hud och slemhinnor: de flesta patienter kommer uppleva detta i upp till 15 dagar efter administrering av Cyanokit.

Pustulösa hudutslag som kan kvarstå i flera veckor och som främst drabbar ansikte och hals.

Njurar och urinvägar

- Akut njursvikt med akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion, kalciumoxalatkrystaller i urin (se avsnitt 4.4)
- Kromaturi: alla patienter kommer att uppvisa en ganska tydligt mörkt rödfärgad urin under de tre första dagarna som följer efter administrering. Urinfärgningen kan kvarstå i upp till 35 dagar efter administrering av Cyanokit (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Huvudvärk; reaktion vid injektionsstället; perifert ödem.

Undersökningar

Cyanokit kan orsaka röd missfärgning av plasman, vilken kan orsaka artificiell höjning eller sänkning av nivåerna för vissa laboratorieparametrar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Begränsade data från barn (0 till 18 år) som behandlats med hydroxokobalamin visade inte någon skillnad i säkerhetsprofilen för hydroxokobalamin mellan vuxna och barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Doser upp till 15 g har administrerats utan rapporterade specifika dosrelaterade biverkningar. Vid överdosering inriktas behandlingen till att vara symtomatisk. Under sådana förhållanden kan hemodialys vara effektivt, men det är dock endast indicerat vid signifikant toxicitet som är förknippad med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin kan dock på grund av sin djupröda färg störa funktionen hos hemodialysapparater (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB33

Verkningsmekanism

Hydroxokobalamins verkningsmekanism vid behandling av cyanidförgiftning baseras på dess förmåga att hårt binda cyanidjoner. Varje hydroxokobalaminmolekyl kan genom att substituera hydroxoliganden, som är bunden till den trivalenta koboltjonen, binda en cyanidjon så att cyanokobalamin bildas. Cyanokobalamin är en stabil, ogiftig förening som utsöndras i urinen.

Effekt

Av etiska skäl har inga kontrollerade effektstudier genomförts på människa.

- Djurfarmakologi

Effektiviteten hos hydroxokobalamin undersöktes i en kontrollerad studie på cyanidförgiftade vuxna hundar. Hundarna förgiftades genom intravenös administrering av en dödlig dos kaliumcyanid. Hundarna fick därefter natriumklorid 9 mg/mL eller hydroxokobalamin 75 mg/kg eller 150 mg/kg genom intravenös administrering under 7,5 minuter. Doserna 75 mg/kg och 150 mg/kg är ungefär ekvivalenta med 5 g respektive 10 g hydroxokobalamin hos människa, inte enbart baserat på kroppsvikt utan även på C_{max} för hydroxokobalamin [totala kobalaminer (III), se avsnitt 5.2].

Överlevnaden efter 4 timmar och efter 14 dagar var signifikant större i dosgrupperna med hydroxokobalamin 75 mg/kg och 150 mg/kg jämfört med hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/mL.

Överlevnad hos cyanidförgiftade hundar

Parameter	Behandling		
	Natriumklorid 9 mg/mL (n=17)	Hydroxokobalamin	
		75 mg/kg (n=19)	150 mg/kg (n=18)
Överlevnad efter 4 timmar, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Överlevnad efter 14 dagar, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Histopatologin visade hjärnskador som överensstämde med cyanidinducerad hypoxi. Förekomsten av hjärnskador var påtagligt lägre hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 150 mg/kg än hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 75 mg/kg eller natriumklorid 9 mg/mL.

Den snabba och fullständiga återhämtningen av hemodynamik och därefter blodgaser, pH och laktat efter cyanidförgiftningen bidrog troligen till det bättre utfallet hos djur som behandlats med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin reducerade cyanidkoncentrationerna i helblod från ca 120 nmol/mL till 30–40 nmol/mL i slutet av infusionen jämfört med 70 nmol/mL hos hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/mL.

- Cyanidförgiftade patienter

Totalt 245 patienter med misstänkt eller känd cyanidförgiftning inkluderades i de kliniska studierna på effekten hos hydroxokobalamin som antidot. Hos de 213 patienter med känt utfall var överlevnaden 58 %. Av de 89 patienter som dog hade 63 stycken initialt hjärtstillestånd, vilket tyder på att många av dessa patienter hade nästan säkert drabbats av obotlig hjärnskada före administrering av hydroxokobalamin. Av de 144 patienter som inte hade initialt hjärtstillestånd och vars utfall var känt, överlevde 118 (82 %). Efter behandling med hydroxokobalamin överlevde dessutom 21 (62 %) av de 34 patienter med kända cyanidkoncentrationer över den dödliga tröskeln ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Administreringen av hydroxokobalamin var generellt förknippad med en normalisering av blodtrycket (systoliskt blodtryck $> 90 \text{ mmHg}$) hos 17 av 21 patienter (81 %) som hade lågt blodtryck (systoliskt blodtryck > 0 och F 90 mmHg) efter exponering för cyanid. När neurologisk bedömning över tid var möjlig (96 patienter av de 171 patienter som uppvisade neurologiska symtom före administrering av hydroxokobalamin), visade 51 (53 %) patienter som fick hydroxokobalamin förbättring eller fullständigt tillfrisknande.

- Äldre

Ungefär 50 kända eller misstänkta cyanidoffer i åldern 65 år eller äldre fick hydroxokobalamin i kliniska studier. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos dessa patienter likartad den hos yngre patienter.

- Pediatrik population

Dokumentation på effektiviteten finns för 54 barn. Barnens genomsnittliga ålder var omkring sex år och den genomsnittliga dosen av hydroxokobalamin var omkring 120 mg/kg kroppsvikt. Överlevnadsfrekvensen på 41 % var i mycket hög grad beroende av den kliniska situationen. Av de 20 barnen utan hjärtstillestånd överlevde 18 (90 %), av vilka fyra med sviter. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos barn likartad den hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av Cyanokit sker en signifikant bindning till plasmaproteiner och fysiologiska ämnen med låg molekylvikt, så att det bildas olika kobalamin (III)-komplex genom att hydroxoliganden byts ut. De bildade kobalaminerna (III) med låg molekylvikt, inklusive hydroxokobalamin, kallas fria kobalaminer (III). Summan av fria och proteinbundna kobalaminer kallas totala kobalaminer (III). För att återspegla exponeringen för summan av alla derivat, undersöktes farmakokinetiken för kobalaminer (III) istället för hydroxokobalamin, vilket krävde koncentrationsenheten $\mu\text{g eq/mL}$ (dvs. kobalamin (III) utan specifik ligand)

Dosproportionell farmakokinetik observerades efter intravenös administrering av engångsdoser på 2,5 till 10 g Cyanokit till friska frivilliga försökspersoner. Genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 113 respektive 579 $\mu\text{g eq/mL}$ bestämdes efter en dos på 5 g av Cyanokit (rekommenderad initial dos). På samma sätt bestämdes genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 197 respektive 995 $\mu\text{g eq/mL}$ efter dosen 10 g Cyanokit. Den vanligaste genomsnittliga halveringstiden för fria och totala kobalaminer (III) var ca 26 till 31 timmar vid dosnivån 5 och 10 g.

Den genomsnittliga, totala mängden kobalaminer (III) som utsöndrades i urinen under insamlingsperioden på 72 timmar var ca 60 % av en dos på 5 g och ca 50 % av en dos på 10 g Cyanokit. Totalt beräknades den totala urinutsöndringen vara minst 60 till 70 % av den administrerade dosen. Större delen av urinutsöndringen skedde under de första 24 timmarna, men rödfärgad urin observerades i upp till 35 dagar efter den intravenösa infusionen.

Vid normalisering för kroppsvikt visade manliga och kvinnliga försökspersoner inga större skillnader i farmakokinetiska plasma- och urinparametrar för fria och totala kobalaminer (III) efter administrering av 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos cyanidförgiftade patienter förväntas hydroxokobalamin binda cyanid och bilda cyanokobalamin, som utsöndras i urinen. Farmakokinetiken för totala kobalaminer (III) i denna population kan påverkas av kroppens cyanidbelastning, eftersom cyanokobalamin rapporterades ha 2–3 gånger kortare halveringstid än totala kobalaminer (III) hos friska frivilliga försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos sövda kaniner gav hydroxokobalamin hemodynamiska effekter (förhöjt genomsnittligt arteriellt blodtryck och ökat totalt perifert motstånd, minskad hjärtminutvolym), relaterade till dess kväveoxidrensande egenskap.

Gångse studier avseende endostoxicitet, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Levern och njurarna visade sig vara de främsta målorganen. Fynden sågs dock endast vid exponeringsnivåer som anses vara högre än vid maximal exponering hos människa. Dessa effekter bedöms därför ha begränsad klinisk relevans. Särskilt leverfibros observerades hos hund efter administrering av hydroxokobalamin 300 mg/kg i 4 veckor. Det är osannolikt att detta fynd har någon relevans för människa, eftersom det inte rapporterades i korttidsstudier på hydroxokobalamin.

Utvecklingstoxicitet, inklusive teratogenicitet, observerades hos råtta och kanin vid dosnivåer på 150 mg/kg och däröver vid daglig administrering under den organbildande perioden. Dosen 150 mg/kg motsvarar ungefär den högsta rekommenderade dosen till människa.

Inga data finns tillgängliga på manlig och kvinnlig fertilitet eller på peri- och postnatal utveckling. Hydroxokobalamin har inte utvärderats med avseende på karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Fysikalisk inkompatibilitet (partikelbildning) observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med följande läkemedel: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, fenytoinnatrium, propofol och tiopental.

Kemisk inkompatibilitet observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med adrenalin, lidokainhydroklorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylkolinklorid, amiodaronhydroklorid, natriumbikarbonat, natriumtiosulfat och natriumnitrit, samt har rapporterats med askorbinsyra.

Därför får dessa och andra läkemedel inte administreras samtidigt genom samma intravenösa infart som hydroxokobalamin.

Samtidig administrering av hydroxokobalamin och blodprodukter (helblod, packade röda blodkroppar, trombocyt koncentrat och färskfrusen plasma) genom samma intravenösa infart rekommenderas inte.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Vid ambulatorisk användning kan Cyanokit under korta perioder utsättas för de temperaturvariationer som förekommer vid vanlig transport (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 40 °C), transport i öknen (4 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 60 °C), samt nedfrysnings- eller upptiningscykler (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan -20 °C och 40 °C). Om dessa temporära förhållanden har överskridits, ska produkten kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet av brukslösning beredd med natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) har vid användning i temperaturer mellan 2 °C och 40 °C visats vara 6 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 6 timmar vid 2 °C till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mL injektionsflaska av ofärgat typ I-glas med propp av brombutylgummi och ett aluminiumlock med plastförslutning.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska förpackad i en pappkartong, en steril överföringskanyl, ett sterilt infusionsset för intravenös användning och en kort steril kateter för administrering till barn.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Varje injektionsflaska ska beredas med 200 mL spädningsvätska med hjälp av den medföljande sterila överföringskanylen. Rekommenderad spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning. Endast om natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, inte finns tillgänglig, kan även Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning, användas.

Injektionsflaskan med Cyanokit ska vaggas eller vändas upp och ned under minst 1 minut så att lösningen blandas. Den får inte skakas eftersom detta kan orsaka skumbildning, vilket kan göra det svårare att kontrollera att pulvret har lösts upp. Eftersom den färdigberedda lösningen är en mörkröd lösning, kan det hända att några olösliga partiklar förbises. Det intravenösa infusionssetet som medföljer kitet måste därför användas eftersom det har ett lämpligt filter och ska fyllas med den färdigberedda lösningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 november 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cyanokit 2,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 100 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
Två injektionsflaskor
Två överföringskanyler.
Ett infusionsset för intravenös användning.
En kort kateter för administrering till barn.

Förpackningen innehåller inte spädningsvätska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Läs bipacksedeln för förvaringsanvisningar vid ambulatorisk användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**PAPPKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cyanokit 2,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 100 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cyanokit 2,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 100 mL spädningvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning, innehållande 2,5 g hydroxokobalamin.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UTBILDNINGSETIKETT FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL

“Ska fästas på patientens journal:

Cyanokit har administrerats till denna patient.

Cyanokit kan interferera med brännskadebedömning (rödfärgning av huden) och laborietester och kan medföra att hemodialysapparater stannar (se Produktresumé).”

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cyanokit 5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 200 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska
En överföringskanyl.
Ett infusionsset för intravenös användning.
En kort kateter för administrering till barn.

Förpackningen innehåller inte spädningsvätska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Läs bipacksedeln för förvaringsanvisningar vid ambulatorisk användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**PAPPKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cyanokit 5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 200 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cyanokit 5 g pulver till infusionsvätska, lösning
Hydroxokobalamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 200 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning, innehållande 5 g hydroxokobalamin.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/420/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UTBILDNINGSETIKETT FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL

“Ska fästas på patientens journal:

Cyanokit har administrerats till denna patient.

Cyanokit kan interferera med brännskadebedömning (rödfärgning av huden) och laborietester och kan medföra att hemodialysapparater stannar (se Produktresumé).”

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cyanokit 2,5 g pulver till infusionsvätska, lösning hydroxokobalamin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan detta läkemedel används. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cyanokit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Cyanokit används
3. Hur Cyanokit används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cyanokit förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cyanokit är och vad det används för

Cyanokit innehåller den aktiva substansen hydroxokobalamin.

Cyanokit är ett motgift för behandling av känd eller misstänkt cyanidförgiftning hos alla åldersgrupper.

Cyanokit ska användas tillsammans med lämplig sanering och stödåtgärder.

Cyanid är ett mycket giftigt kemiskt ämne. Cyanidförgiftning kan orsakas av exponering för rök från bostads- och industribränder, inandning eller nedsväljning av cyanid eller hudkontakt med cyanid.

2. Vad du behöver veta innan Cyanokit används

Varningar och försiktighet

Tala om för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal

- om du är allergisk mot hydroxokobalamin eller vitamin B₁₂. De måste ta hänsyn till det innan du behandlas med Cyanokit.
- att du har behandlats med Cyanokit om du behöver göra följande:
 - några blod- eller urintester. Cyanokit kan påverka resultaten av dessa tester.
 - bedömning av brännskada. Cyanokit kan påverka bedömningen eftersom det färgar huden röd.
 - hemodialys. Cyanokit kan leda till driftstopp i hemodialysmaskinen till dess att det har eliminerats från blodet (minst 5,5 till 6,5 dagar).
 - övervakning av njurfunktionen. Cyanokit kan ge njursvikt och kristaller i urinen.

Andra läkemedel och Cyanokit

Tala om för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detaljerad information för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal avseende samtidig administrering av Cyanokit och andra läkemedel finns i slutet av denna bipacksedel (se ”Hanteringsanvisningar”).

Graviditet och amning

Detta läkemedel är avsett för akutbehandling. Det kan ges under graviditet och amning. Tala snarast möjligt om för din läkare om du var gravid eller tror att du kan ha varit gravid under behandlingen med Cyanokit. Din läkare kommer att rekommendera dig att sluta amma efter behandling med Cyanokit.

3. Hur Cyanokit används

Läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal kommer att ge dig Cyanokit genom infusion (tillförsel) i en ven. Du kan behöva en eller två infusioner.

Du kommer att få den första infusionen av Cyanokit under 15 minuter. För vuxna är den initiala dosen 5 g. För barn är den 70 mg/kg kroppsvikt upp till maximalt 5 g. Om du behöver en andra infusion, kommer du att få den under 15 minuter till 2 timmar. Det beror på hur allvarlig förgiftningen är. Den högsta rekommenderade totaldosen är 10 g för vuxna och 140 mg/kg kroppsvikt för barn upp till maximalt 10 g.

Detaljerade anvisningar för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om hur infusionen av Cyanokit förbereds och hur dosen bestäms, finns i slutet av denna bipacksedel (se ”Hanteringsanvisningar”).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förväntas (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

Allergi (överkänslighet)

Tala **omedelbart** om för din läkare om du får följande symtom under eller efter denna behandling:

- svullnad runt ögonen, läpparna, i tungan, halsen eller händerna
- andningssvårigheter, heshet eller talsvårigheter
- hudrodnad, nässelutslag (urtikaria) eller klåda.

Sådana biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar vård.

Hjärt- och blodtrycksproblem

- symtom som huvudvärk eller yrsel, eftersom de kan bero på förhöjt blodtryck. Detta förhöjda blodtryck förekommer särskilt i slutet av behandlingen och sjunker vanligen igen inom några timmar.
 - oregelbundna hjärtslag
 - ansiktsrodnad (värmevallning).
- Sänkt blodtryck och snabbare hjärtslag har också observerats hos patienter som har cyanidförgiftning.

Andnings- och bröstproblem

- vätska i bröstkorgen (pleurautgjutning)
- andningssvårigheter
- en känsla av trånghet i halsen
- halstorrhet
- tryck över bröstet.

Njur- och urinproblem

- njurskada såsom akut njurfunktionsnedsättning och kristaller i urinen
- rödfärgad urin

Alla patienter kommer att uppvisa en ganska tydligt mörkt rödfärgad urin under de första tre dagarna som följer efter behandlingen. Urinfärgningen kan kvarstå i upp till 35 dagar efter behandling med Cyanokit. Denna rödfärgning har ingen annan effekt på din kropp.

Mag-tarmproblem

- obehag i magen
- matsmältningsbesvär
- diarré
- illamående
- kräkningar
- svårighet att svälja.

Ögonproblem

- svullnad, irritation, rödhet.

Hudreaktioner

- de flesta patienter kommer att uppleva en övergående rödfärgning av huden och slemhinnorna som kan kvarstå i upp till 15 dagar efter behandling med Cyanokit.
- blåslänkande förändringar i huden (varblåsor). Dessa kan kvarstå i flera veckor och drabbar främst ansikte och hals.
- inflammation i den del av kroppen där läkemedlet tillfördes.

Övriga biverkningar

- rastlöshet
- minnesproblem
- yrsel
- huvudvärk
- svullna vrister
- förändrade resultat på blodprover av vissa vita blodkroppar (lymfocyter)
- färgad plasma, vilket kan ge en onaturlig förhöjning eller sänkning av nivåerna för vissa laboratorieparametrar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cyanokit förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, pappkartongen och kartongen efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Vid ambulatorisk användning kan Cyanokit under korta perioder utsättas för temperaturvariationer som förekommer vid

- vanlig transport (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 40 °C)
- transport i öknen (4 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 60 °C) och
- nedfrysnings- eller upptiningscykler (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan -20 °C och 40 °C).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se ”Hanteringsanvisningar” i slutet av denna bipacksedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är hydroxokobalamin. Varje injektionsflaska innehåller 2,5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 100 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.
- Övrigt innehållsämne är saltsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cyanokit pulver till infusionsvätska, lösning, är ett mörkrött, kristallint pulver som levereras i en injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi och ett aluminiumlock med plastförslutning.

Varje förpackning innehåller två injektionsflaskor (varje injektionsflaska är förpackad i en pappkartong), två sterila överföringskanyler, ett sterilt infusionsset för intravenös användning och en kort steril kateter för administrering till barn.

Innehavare av godkännande för försäljning

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Hanteringsanvisningar

Behandling av cyanidförgiftning måste innebära en omedelbar säkerställning av fria luftvägar, tillräcklig syresättning och vätsketillförsel, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Hänsyn måste tas till saneringsåtgärder som baseras på exponeringsvägen.

Cyanokit ersätter inte syrgasbehandling och får inte fördröja vidtagandet av ovanstående åtgärder.

Initialt är ofta cyanidförgiftningens förekomst och omfattning inte känd. Det finns inte något allmänt tillgängligt, snabbt och bekräftande blodcyanidtest. Om en bestämning av cyanidnivån i blod planeras, rekommenderas emellertid att blodprovet tas innan behandlingen med Cyanokit inleds. Behandlingsbesluten måste grundas på klinisk anamnes och/eller tecken och symtom på cyanidförgiftning. Vid klinisk misstanke om cyanidförgiftning rekommenderas det bestämt att Cyanokit administreras omedelbart.

Beredning av Cyanokit

Varje injektionsflaska ska beredas **med 100 mL spädningsvätska** med hjälp av den medföljande sterila överföringskanylen. Rekommenderad spädningsvätska är **natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning**. Endast om natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, inte finns tillgänglig, kan även Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning, användas.

Injektionsflaskan med Cyanokit ska vaggas eller vändas upp och ned under minst 30 sekunder så att lösningen blandas. Den får inte skakas, eftersom detta kan orsaka skumbildning, vilket kan göra det svårare att kontrollera att pulvret har lösts upp. Eftersom den färdigberedda lösningen är en mörkröd lösning, kan det hända att några olösliga partiklar förbises. Det intravenösa infusionssetet som medföljer kitet måste därför användas eftersom det har ett lämpligt filter och ska fyllas med den färdigberedda lösningen. Upprepa vid behov denna procedur med den andra injektionsflaskan.

Dosering

Initial dos

Vuxna: Den initiala dosen av Cyanokit är 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrik population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den initiala dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Kroppsvikt i kg	5	10	20	30	40	50	60
Initial dos i g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
i mL	14	28	56	84	112	140	168

Följande dos

Beroende på förgiftningens svårighetsgrad och det kliniska svaret, kan en andra dos administreras.

Vuxna: Den följande dosen av Cyanokit är 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrik population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den följande dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Maximal dos

Vuxna: Den högsta totala rekommenderade dosen är 10 g.

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den högsta totala rekommenderade dosen 140 mg/kg, dock högst 10 g.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Ingen dosjustering behövs för dessa patienter.

Administreringsätt

Den initiala dosen av Cyanokit administreras som en intravenös infusion under 15 minuter.

Hastigheten vid intravenös infusion av andra dosen varierar mellan 15 minuter (för patienter som är ytterst instabila) och 2 timmar baserat på patientens tillstånd.

Samtidig administrering av Cyanokit och andra produkter

Cyanokit får inte blandas med andra spädningsvätskor än natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, eller Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning.

Eftersom fysikalisk och kemisk inkompatibilitet observerades med ett antal utvalda läkemedel som ofta används vid upplivningsförsök, får dessa och andra läkemedel inte administreras samtidigt i samma intravenösa infart som hydroxokobalamin.

Om blodprodukter (helblod, packade röda blodkroppar, trombocyt koncentrat och färskfrusen plasma) och hydroxokobalamin ska ges samtidigt, rekommenderas separata intravenösa infarter (helst i kontralaterala extremiteter).

Kombination med annan cyanidantidot: Kemisk inkompatibilitet observerades med natriumtiosulfat och natriumnitrit. Vid beslut att administrera Cyanokit tillsammans med annan cyanidantidot, får dessa läkemedel inte administreras samtidigt via samma intravenösa infart.

Den färdigberedda brukslösningens stabilitet

Kemisk och fysikalisk stabilitet av brukslösning beredd med natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) har vid användning i temperaturer mellan 2 °C och 40 °C visats vara 6 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 6 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Bipacksedel: Information till användaren

Cyanokit 5 g pulver till infusionsvätska, lösning hydroxokobalamin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan detta läkemedel används. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cyanokit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Cyanokit används
3. Hur Cyanokit används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cyanokit förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cyanokit är och vad det används för

Cyanokit innehåller den aktiva substansen hydroxokobalamin.

Cyanokit är ett motgift för behandling av känd eller misstänkt cyanidförgiftning hos alla åldersgrupper.

Cyanokit ska användas tillsammans med lämplig sanering och stödåtgärder.

Cyanid är ett mycket giftigt kemiskt ämne. Cyanidförgiftning kan orsakas av exponering för rök från bostads- och industribränder, inandning eller nedsväljning av cyanid eller hudkontakt med cyanid.

2. Vad du behöver veta innan Cyanokit används

Varningar och försiktighet

Tala om för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal

- om du är allergisk mot hydroxokobalamin eller vitamin B₁₂. De måste ta hänsyn till det innan du behandlas med Cyanokit.
- att du har behandlats med Cyanokit om du behöver göra följande:
 - några blod- eller urintester. Cyanokit kan påverka resultaten av dessa tester.
 - bedömning av brännskada. Cyanokit kan påverka bedömningen eftersom det färgar huden röd.
 - hemodialys. Cyanokit kan leda till driftstopp i hemodialysmaskinen till dess att det har eliminerats från blodet (minst 5,5 till 6,5 dagar).
 - övervakning av njurfunktionen. Cyanokit kan ge njursvikt och kristaller i urinen.

Andra läkemedel och Cyanokit

Tala om för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detaljerad information för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal avseende samtidig administrering av Cyanokit och andra läkemedel finns i slutet av denna bipacksedel (se ”Hanteringsanvisningar”).

Graviditet och amning

Detta läkemedel är avsett för akutbehandling. Det kan ges under graviditet och amning. Tala snarast möjligt om för din läkare om du var gravid eller tror att du kan ha varit gravid under behandlingen med Cyanokit. Din läkare kommer att rekommendera dig att sluta amma efter behandling med Cyanokit.

3. Hur Cyanokit används

Läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal kommer att ge dig Cyanokit genom infusion (tillförsel) i en ven. Du kan behöva en eller två infusioner.

Du kommer att få den första infusionen av Cyanokit under 15 minuter. För vuxna är den initiala dosen 5 g. För barn är den 70 mg/kg kroppsvikt upp till maximalt 5 g. Om du behöver en andra infusion, kommer du att få den under 15 minuter till 2 timmar. Det beror på hur allvarlig förgiftningen är. Den högsta rekommenderade totaldosen är 10 g för vuxna och 140 mg/kg kroppsvikt för barn upp till maximalt 10 g.

Detaljerade anvisningar för läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om hur infusionen av Cyanokit förbereds och hur dosen bestäms, finns i slutet av denna bipacksedel (se ”Hanteringsanvisningar”).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förväntas (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

Allergi (överkänslighet)

Tala **omedelbart** om för din läkare om du får följande symtom under eller efter denna behandling:

- svullnad runt ögonen, läpparna, i tungan, halsen eller händerna
- andningssvårigheter, heshet eller talsvårigheter
- hudrodnad, nässelutslag (urtikaria) eller klåda.

Sådana biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar vård.

Hjärt- och blodtrycksproblem

- symtom som huvudvärk eller yrsel, eftersom de kan bero på förhöjt blodtryck. Detta förhöjda blodtryck förekommer särskilt i slutet av behandlingen och sjunker vanligen igen inom några timmar.
 - oregelbundna hjärtslag
 - ansiktsrodnad (värmevallning).
- Sänkt blodtryck och snabbare hjärtslag har också observerats hos patienter som har cyanidförgiftning.

Andnings- och bröstproblem

- vätska i bröstkorgen (pleurautgjutning)
- andningssvårigheter
- en känsla av trånghet i halsen
- halstorrhet
- tryck över bröstet.

Njur- och urinproblem

- njurskada såsom akut njurfunktionsnedsättning och kristaller i urinen
- rödfärgad urin

Alla patienter kommer att uppvisa en ganska tydligt mörkt rödfärgad urin under de första tre dagarna som följer efter behandlingen. Urinfärgningen kan kvarstå i upp till 35 dagar efter behandling med Cyanokit. Denna rödfärgning har ingen annan effekt på din kropp.

Mag-tarmproblem

- obehag i magen
- matsmältningsbesvär
- diarré
- illamående
- kräkningar
- svårighet att svälja.

Ögonproblem

- svullnad, irritation, rödhet.

Hudreaktioner

- de flesta patienter kommer att uppleva en övergående rödfärgning av huden och slemhinnorna som kan kvarstå i upp till 15 dagar efter behandling med Cyanokit
- blåslänkande förändringar i huden (varblåsor). Dessa kan kvarstå i flera veckor och drabbar främst ansikte och hals.
- inflammation i den del av kroppen där läkemedlet tillfördes.

Övriga biverkningar

- rastlöshet
- minnesproblem
- yrsel
- huvudvärk
- svullna vrister
- förändrade resultat på blodprover av vissa vita blodkroppar (lymfocyter)
- färgad plasma, vilket kan ge en onaturlig förhöjning eller sänkning av nivåerna för vissa laboratorieparametrar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cyanokit förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, pappkartongen och kartongen efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Vid ambulatorisk användning kan Cyanokit under korta perioder utsättas för temperaturvariationer som förekommer vid

- vanlig transport (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 40 °C)
- transport i öknen (4 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 60 °C) och
- nedfrysnings- eller upptiningscykler (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan -20 °C och 40 °C).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se ”Hanteringsanvisningar” i slutet av denna bipacksedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är hydroxokobalamin. Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 200 mL spädningsvätska innehåller varje mL av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.
- Övrigt innehållsämne är saltsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cyanokit pulver till infusionsvätska, lösning, är ett mörkrött, kristallint pulver som levereras i en injektionsflaska av glas med propp av brombutylgummi och ett aluminiumlock med plastförslutning.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska förpackad i en pappkartong, en steril överföringskanyl, ett sterilt infusionsset för intravenös användning och en kort steril kateter för administrering till barn.

Innehavare av godkännande för försäljning

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Hanteringsanvisningar

Behandling av cyanidförgiftning måste innebära en omedelbar säkerställning av fria luftvägar, tillräcklig syresättning och vätsketillförsel, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Hänsyn måste tas till saneringsåtgärder som baseras på exponeringsvägen.

Cyanokit ersätter inte syrgasbehandling och får inte fördröja vidtagandet av ovanstående åtgärder.

Initialt är ofta cyanidförgiftningens förekomst och omfattning inte känd. Det finns inte något allmänt tillgängligt, snabbt och bekräftande blodcyanidtest. Om en bestämning av cyanidnivån i blod planeras, rekommenderas emellertid att blodprovet tas innan behandlingen med Cyanokit inleds. Behandlingsbesluten måste grundas på klinisk anamnes och/eller tecken och symtom på cyanidförgiftning. Vid klinisk misstanke om cyanidförgiftning rekommenderas det bestämt att Cyanokit administreras omedelbart.

Beredning av Cyanokit

Injektionsflaskan ska beredas **med 200 mL spädningsvätska** med hjälp av den medföljande sterila överföringskanylen. Rekommenderad spädningsvätska är **natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning**. Endast om natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, inte finns tillgänglig, kan även Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning, användas.

Injektionsflaskan med Cyanokit ska vaggas eller vändas upp och ned under minst 1 minut så att lösningen blandas. Den får inte skakas, eftersom detta kan orsaka skumbildning, vilket kan göra det svårare att kontrollera att pulvret har lösts upp. Eftersom den färdigberedda lösningen är en mörkröd lösning, kan det hända att några olösliga partiklar förbises. Det intravenösa infusionssetet som medföljer kitet måste därför användas eftersom det har ett lämpligt filter och ska fyllas med den färdigberedda lösningen.

Dosering

Initial dos

Vuxna: Den initiala dosen av Cyanokit är 5 g (200 mL, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrik population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den initiala dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Kroppsvikt i kg	5	10	20	30	40	50	60
Initial dos i g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
i mL	14	28	56	84	112	140	168

Följande dos

Beroende på förgiftningens svårighetsgrad och det kliniska svaret, kan en andra dos administreras.

Vuxna: Den följande dosen av Cyanokit är 5 g (200 mL, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrik population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den följande dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Maximal dos

Vuxna: Den högsta totala rekommenderade dosen är 10 g.

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den högsta totala rekommenderade dosen 140 mg/kg, dock högst 10 g.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Ingen dosjustering behövs för dessa patienter.

Administreringsätt

Den initiala dosen av Cyanokit administreras som en intravenös infusion under 15 minuter.

Hastigheten vid intravenös infusion av andra dosen varierar mellan 15 minuter (för patienter som är ytterst instabila) och 2 timmar baserat på patientens tillstånd.

Samtidig administrering av Cyanokit och andra produkter

Cyanokit får inte blandas med andra spädningsvätskor än natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %), injektionsvätska, lösning, eller Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/mL (5 %) injektionsvätska, lösning.

Eftersom fysikalisk och kemisk inkompatibilitet observerades med ett antal utvalda läkemedel som ofta används vid upplivningsförsök, får dessa och andra läkemedel inte administreras samtidigt i samma intravenösa infart som hydroxokobalamin.

Om blodprodukter (helblod, packade röda blodkroppar, trombocyt koncentrat och färskfrusen plasma) och hydroxokobalamin ska ges samtidigt, rekommenderas separata intravenösa infarter (helst i kontralaterala extremiteter).

Kombination med annan cyanidantidot: Kemisk inkompatibilitet observerades med natriumtiosulfat och natriumnitrit. Vid beslut att administrera Cyanokit tillsammans med annan cyanidantidot, får dessa läkemedel inte administreras samtidigt via samma intravenösa infart.

Den färdigberedda brukslösningens stabilitet

Kemisk och fysikalisk stabilitet av brukslösning beredd med natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) har vid användning i temperaturer mellan 2 °C och 40 °C visats vara 6 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 6 timmar vid 2 °C till 8 °C.