

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 2,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää 2,5 g hydroksokobalamiinia.

Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Tummanpunainen kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tiedetyn tai epäillyn syanidimyrkytyksen hoito kaikenikäisillä.

Cyanokit on annettava yhdessä asianomaisten dekontaminaatio- ja tukitoimenpiteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 5 g (2 x 100 ml).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Paino kg	5	10	20	30	40	50	60
Aloitusannos: g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
ml	14	28	56	84	112	140	168

Seuraava annos

Myrkytyksen vaikeusasteesta ja kliinisestä vasteesta riippuen (ks. kohta 4.4) toinen annos voidaan antaa.

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 5 g (2 x 100 ml).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Enimmäisannos

Aikuiset: Suositeltu enimmäisannos on yhteensä 10 g.

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) suositeltu enimmäisannos on yhteensä 140 mg/kg, mutta enintään 10 g.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Vaikka hydroksokobalamiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu munuaisten ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä, Cyanokit-valmistetta annetaan kriisihoitona ainoastaan akuutissa hengenvaarallisessa tilanteessa eikä annoksen sovittaminen ole tarpeen näillä potilailla.

Antotapa

Cyanokit-valmisteen aloitusannos annetaan 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Toisen annoksen infuusionopeus on 15 minuutista (erittäin instabiileilla potilailla) 2 tuntiin potilaan voinnista riippuen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Ei vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Syanidimyrkytyksen hoidon tulee kattaa hengitysteiden aukipysyvyyden välitön varmistus, riittävä happetus ja nesteytys, kardiiovaskulaarinen tuki sekä kohtausten hallinta. Altistumisreitin mukaiset dekontaminaatiotoimenpiteet on huomioitava.

Cyanokit ei korvaa happihoitoa, eikä se saa viivästyttää edellä mainittujen toimenpiteiden aloittamista.

Syanidimyrkytystä ja sen laajuutta ei ensin usein tunnisteta. Yleisesti käytettävissä olevaa nopeaa syanidimyrkytyksen vahvistavaa verikoetta ei ole olemassa. Hoitopäätökset on tehtävä kliinisen historian ja/tai syanidimyrkytyksen merkkien ja oireiden perusteella.

Syanidimyrkytys voi aiheutua altistumisesta tulen aiheuttamalle savulle suljetuissa tiloissa sekä altistumisesta syanidille hengittämällä, nielemällä tai ihokosketuksella. Syanidimyrkytyksen lähteitä ovat syaanivety ja sen suolat, syanogeenit, mukaan lukien syanogeeniset kasvit, alifaattiset ntriilit tai pitkäaikainen altistuminen natriumnitroprussidille.

Syanidimyrkytyksen merkit ja oireet

Syanidimyrkytyksen yleisiä merkkejä ja oireita ovat: pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, muuttunut henkinen tila (esim. sekavuus, desorientaatio), rinnanahdistus, dyspnea, takypnea tai hyperpnea (varhainen), bradypnea tai apnea (myöhäinen), hypertensio (varhainen) tai hypotensio (myöhäinen), kardiiovaskulaarinen kollapsi, kohtaukset tai kooma, mydriaasi sekä plasman laktaattipitoisuus > 8 mmol/l.

Useiden loukkaantuneiden yhteydessä, kuten terrori-iskun tai kemiallisen suuronnettomuuden jälkeen, paniikkioireet takypnea ja oksentelu mukaan lukien saattavat muistuttaa syanidimyrkytyksen varhaisvaiheen oireita. Muuttunut henkinen tila (sekavuus ja desorientaatio) ja/tai mydriaasi viittaavat todelliseen syanidimyrkytykseen.

Inhalaatiovamma

Kaikilla inhalaatiovamppotilailla ei välttämättä ole syanidimyrkytystä, mutta heillä saattaa olla palovammoja ja traumoja sekä he ovat saattaneet altistua myös muille myrkyllisille aineille, mikä pahentaa kliinistä kuvaa. Ennen Cyanokit-valmisteiden antamista suositellaan tarkistamaan, koskevatko seuraavat seikat kyseisiä henkilöitä:

- altistuminen tulen aiheuttamalle savulle suljetussa tilassa
- nokea suun, nenän ja/tai suunielun ympärillä
- muuttunut henkinen tila.

Tässä tilanteessa hypotensio ja/tai plasman laktaattipitoisuus ≥ 10 mmol/l (korkeampi kuin merkkien ja oireiden yhteydessä mainittu pitoisuus, sillä hiilimonoksidi edistää maitohappoasidoosia) viittaavat suuressa määrin syanidimyrkytykseen. Edellä mainittujen merkkien yhteydessä Cyanokit-hoitoa ei tule viivästyttää plasman laktaattipitoisuuden määrittämiseksi.

Yliherkkyysoireet

Tiedetty yliherkkyys hydroksokobalamiinille tai B₁₂-vitamiinille on huomioitava hyöty-/riski-analyyseissä ennen Cyanokit-valmisteiden antamista, sillä hydroksokobalamiinia saavilla potilailla voi esiintyä yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toimintahäiriöt

Hydroksokobalamiinia saaneiden terveiden vapaaehtoisten virtsassa on todettu oksalaattikiviä. Potilailla, jotka ovat saaneet hydroksokobalamiinihoitoa tiedossa olevan tai epäillyn syanidimyrkytyksen jälkeen, on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja akuuttia tubulusnekroosia, munuaisten toiminnan heikkenemistä ja kalsiumoksaalattikiviä virtsassa. Joissakin tapauksissa potilaan toipuminen vaati hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi munuaisten toimintaa (myös plasman urea ja seerumin kreatiniinipitoisuutta) tulisi varmuuden vuoksi seurata säännöllisesti Cyanokit-valmisteiden annon jälkeen, kunnes lääkityksen aloittamisesta on kulunut 7 vuorokautta.

Verenpaineen nousu

Hydroksokobalamiinia saavilla potilailla voi esiintyä ohimenevää, yleensä oireetonta verenpaineen nousua. Eniten verenpaineen on todettu nousseen infuusion loppuvaiheessa (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset veren syanidimääritykseen

Hydroksokobalamiini alentaa veren syanidipitoisuuksia. Vaikka veren syanidipitoisuuden määrittäminen ei ole välttämätöntä eikä se saa viivästyttää hydroksokobalamiinihoitoa, se saattaa olla hyödyllinen syanidimyrkytyksen dokumentoinnissa. Jos veren syaniditaso aiotaan määrittää, verinäytteen ottoa suositellaan ennen Cyanokit-hoidon aloittamista.

Haitat palovammojen arvioinnille

Hydroksokobalamiini voi tummanpunaisen värinsä vuoksi indusoida ihon värjäytymistä punaiseksi ja siten vaikeuttaa palovammojen arviointia. Iholeesiot, ödeema ja kipu viittaavat kuitenkin suuressa määrin palovammoihin.

Haitat laboratoriokokeille

Hydroksokobalamiini voi tummanpunaisen värinsä vuoksi vaikeuttaa laboratorioparametrien (esim. kliinisen kemian, hematologian, koagulaation ja virtsan parametrien) määrittämistä. *In vitro* -kokeet osoittavat, että haitan laajuus ja kesto riippuvat useista eri tekijöistä, kuten hydroksokobalamiinin annoksesta, analyytistä, analyysin pitoisuudesta, metodiikasta, analyysaattorista, kobalamiini-(III)-

pitoisuuksista syanokobalamiini mukaan lukien sekä osittain näytteenoton ja määrittelyn välisestä ajasta.

Seuraava taulukko, joka perustuu *in vitro* -tutkimuksiin ja terveiden vapaaehtoisten henkilöiden farmakokineettisiin tietoihin, kuvaa laboratoriokokeille aiheutuvaa haittaa, jota saatetaan todeta 5 g hydroksokobalamiiniannoksen jälkeen. 10 g annoksen jälkeen haitan voidaan olettaa kestävän 24 tuntia kauemmin. Haitan laajuus ja kesto syanidimyrkytyspotilailla voi vaihdella myrkytyksen vaikeusasteen mukaan. Tulokset voivat vaihdella huomattavasti analysointivälineiden välillä, minkä vuoksi laboratorioiden raportoinnissa ja tulkinnassa tulee noudattaa varovaisuutta.

Todetut hydroksokobalamiinin laboratoriokokeille aiheuttamat *in vitro* -haitat

Laboratorio-parametri	Haittaa ei todettu	Keinotekoisesti lisääntynyt*	Keinotekoisesti vähentynyt*	Ei ennustettavissa***	Haitan kesto 5 g:n annoksen jälkeen
Kliininen kemia	Kalsium Natrium Kaliun Kloridi Urea Gammaglutamyli-transferaasi (GGT)	Kreatiniini Kokonais- ja konjugaattibilirubiini** Triglyseridit Kolesteroli Kokonaisproteiini Glukoosi Albumiini Alkaalifosfataasi	Alaniiniaminotransferaasi (ALT) Amylaasi	Fosfaatti Virtsahappo Aspartaattiaminotransferaasi (AST) Kreatiinikinaasi (CK) Kreatiinikinaasin isoentsyymi MB (CKMB) Laktaattidehydrogenaasi (LDH)	24 tuntia bilirubiinia lukuun ottamatta (enintään 4 vrk)
Hematologia	Erytrosyytit Hematokriitti Punasolujen keskimääräinen tilavuus (MCV) Leukosyytit Lymfosyytit Monosyytit Eosinofiilit Neutrofiilit Verihiutaleet	Hemoglobiini (Hb) Punasolujen keskimääräinen hemoglobiini (MCH) Punasolujen hemoglobiinin keskimääräinen pitoisuus (MCHC)			12-16 tuntia
Koagulaatio				Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) Protrombiiniaika (PT) Nopea tai INR	24 tuntia

* $\geq 10\%$ haittaa todettu vähintään yhdessä analysointivälineessä

** Keinotekoisesti vähennetty diatsomenetelmällä

*** Ristiriitaiset tulokset

Käytetyt analysointivälineet: 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)

Hydroksokobalamiini saattaa haitata virtsan kaikkia kolorimetrisiä parametreja. Vaikutukset näihin kokeisiin kestävät normaalisti 48 tuntia 5 g annoksen jälkeen, mutta ne saattavat jatkua pidempiä jaksoja. Virtsan kolorimetristen kokeiden tulkinnassa tulee noudattaa varovaisuutta niin kauan kuin kromaturiaa esiintyy.

Haitat hemodialyysilaitteen toiminnassa

Hydroksokobalamiini saattaa tummanpunaisen värinsä vuoksi aiheuttaa hemodialyysilaitteiden sammumisen laitteiden havaitessa virheellisesti ”verenvuodon”. Tämä on huomioitava, ennen kuin hydroksokobalamiinilla hoidetulla potilaalla aloitetaan hemodialyysi.

Käyttö muiden syanidin vastalääkkeiden kanssa

Muiden syanidin vastalääkkeiden ja Cyanokit-valmisteen samanaikaisen annon turvallisuutta ei ole määritetty (ks. kohta 6.2). Kun toista syanidin vastalääkettä päätetään antaa Cyanokit-valmisteen kanssa, näitä lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä (ks. kohta 6.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia päivittäisen altistumisen jälkeen koko organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tarkkoja tietoja hydroksokobalamiinin käytöstä raskaana oleville naisille, eikä mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Ottaen kuitenkin huomioon:

- että hydroksokobalamiinia annetaan enintään kaksi pistosta
- mahdollisesti hengenvaarallinen tila
- vaihtoehtoisten hoitojen puute

hydroksokobalamiinia voidaan antaa raskaana olevalle naiselle.

Jos potilaan tiedetään olevan raskaana Cyanokit-hoidon aikana tai jos potilaan raskaus tulee tietoon Cyanokit-hoidon jälkeen, hoitoalan ammattilaisia kehotetaan ilmoittamaan heti raskaudenaikainen altistuminen myyntiluvan haltijalle ja/tai terveydenhuoltoviranomaisille sekä tarkasti seuraamaan raskautta ja sen lopputulosta.

Imetys

Koska hydroksokobalamiinia annetaan mahdollisesti hengenvaarallisissa tilanteissa, imetys ei ole vasta-aihe sen käytölle. Imetettyjä lapsia koskevien tietojen puuttuessa on suositeltavaa keskeyttää imetys Cyanokit-valmisteen saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhteensä 347 henkilöä altistettiin hydroksokobalamiinille kliinisissä tutkimuksissa. Näistä 347 henkilöstä 245 potilaan epäiltiin altistuneen syanidille hydroksokobalamiinin annon ajankohtana. Loput 102 henkilöä olivat terveitä vapaaehtoisia, jotka eivät olleet altistuneet syanidille hydroksokobalamiinin annon ajankohtana.

Haittavaikutusluettelo

Cyanokit-valmisteen käyttöön liittyen on raportoitu seuraavista haittavaikutuksista. Käytettävissä olevien tietojen vähäisyyden vuoksi haittavaikutusten taajuutta ei voida kuitenkaan arvioida.

Veri ja imukudos

Lymfosyyttien prosenttiosuuden pieneneminen.

Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot mukaan lukien angioneuroottinen ödeema, äkillinen ihottuma, urtikaria ja pruritus.

Psyykkiset häiriöt

Levottomuus.

Hermosto

Muistihäiriöt; huimaus.

Silmät

Turvotus, ärsytys, punotus.

Sydän

Kammioisälyönnit. Syanidimyrkytyspotilailla havaittiin sydämensykkeen nopeutumista.

Verisuonisto

Verenpaineen ohimenevä nousu, joka palautuu yleensä useassa tunnissa; kuumat aallot. Syanidimyrkytyspotilailla todettiin verenpaineen laskua.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Pleuraeffuusio, dyspnea, kurkun ahtaus, kurkun kuivuus, rintavaivat.

Ruoansulatuselimistö

Vatsavaivat, dyspepsia, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, dysfagia.

Iho ja ihonalainen kudος

Ihon ja limakalvojen reversiibeli värjäytyminen punaiseksi, jota esiintyy useimmilla potilailla enintään 15 vuorokauden ajan Cyanokit-valmisteen annon jälkeen.

Rakkulaihottuma, joka voi kestää useita viikkoja ja jota esiintyy pääasiassa kasvoissa ja niskassa.

Munuaiset ja virtsatiet

- Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulusnekroosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, kalsiumoksalaattikivet virtsassa (ks. kohta 4.4).
- Kromaturia: kaikilla potilailla esiintyy virtsan värjäytymistä tummanpunaiseksi, joka on melko selvää kolmena ensimmäisenä annon jälkeisenä vuorokautena. Virtsan värjäytyminen voi kestää jopa 35 vuorokautta Cyanokit-valmisteen annon jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Päänsärky; pistoskohdan reaktio; perifeerinen ödeema.

Tutkimukset

Cyanokit voi aiheuttaa plasman värjäytymistä punaisesti, mikä voi aiheuttaa tiettyjen laboratorioparametrien tasojen keinotekoista nousemista tai laskemista (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Hydroksokobalamiinilla hoidettuja lapsia (0-18-vuotiaat) koskevat vähäiset tiedot eivät osoittaneet eroja hydroksokobalamiinin turvallisuusprofiilissa aikuisten ja lasten välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Niinkin korkeiden kuin 15 g annosten annon yhteydessä ei ole raportoitu erityisistä annokseen liittyvistä haittavaikutuksista. Yliannostuksen yhteydessä hoito kohdistuu oireiden hallintaan. Hemodialyysi voi silloin olla tehokas, mutta sitä tulee käyttää ainoastaan merkittävän hydroksokobalamiiniin liittyvän myrkytyksen yhteydessä. Tummanpunaisen värinsä vuoksi hydroksokobalamiini saattaa kuitenkin haitata hemodialyysilaitteiden toimintaa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vastalääkkeet, ATC-koodi: V03AB33

Vaikutusmekanismi

Hydroksokobalamiinin vaikutus syanidimyrkytyksen hoidossa perustuu sen kykyyn sitoa tiiviisti syanidi-ioneja. Jokainen hydroksokobalamiinimolekyylipystyy sitomaan yhden syanidi-ionin korvaamalla trivalenttiin koboltti-ioniin yhdistetyn hydroksoligandin syanokobalaamin muodostamiseksi. Syanokobalaami on stabiili ja myrkytön yhdiste, joka erittyy virtsaan.

Teho

Eettisistä syistä ihmisille ei ole suoritettu kontrolloituja tehokkuutta koskevia tutkimuksia.

- Eläinfarmakologia

Hydroksokobalamiinin tehokkuutta tutkittiin syanidilla myrkytetyillä aikuisilla koirilla suoritettussa kontrolloidussa tutkimuksessa. Koirat myrkytettiin antamalla laskimoon kuolettava annos kaliumsyanidia. Koirat saivat sen jälkeen natriumkloridia 9 mg/ml, 75 mg/kg tai 150 mg/kg hydroksokobalamiinia, joka annettiin laskimoon 7,5 minuutin aikana. Annokset 75 mg/kg ja 150 mg/kg vastaavat suurin piirtein 5 g ja 10 g hydroksokobalamiiniannoksia ihmisillä, ei ainoastaan painon vaan myös hydroksokobalamiinin C_{max} -arvon perusteella [kokonaiskobalamiini-(III), ks. kohta 5.2].

Eloinjäämisluku neljän tunnin ja 14 vuorokauden kuluttua oli huomattavasti suurempi 75 mg/kg ja 150 mg/kg hydroksokobalamiiniannoksen ryhmässä verrattuna koiriin, jotka saivat pelkästään natriumkloridia 9 mg/ml:

Syanidilla myrkytettyjen koirien eloonjäämisluvut

Parametri	Hoito		
	Natriumkloridi 9 mg/ml (N=17)	Hydroksokobalamiini	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Eloonjäämisluku 4 tunnin kuluttua, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Eloonjäämisluku 14 vrk kuluttua, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologiassa todettiin aivoleesioita, jotka olivat yhdenmukaisia syanidin indusoiman hypoksian kanssa. Aivoleesioiden esiintyvyys oli selvästi pienempi koirilla, jotka saivat 150 mg/kg hydroksokobalamiinia, kuin koirilla, jotka saivat 75 mg/kg hydroksokobalamiinia tai natriumkloridia 9 mg/ml.

Hemodynamiikan sekä sen jälkeen verikaasu-, pH- ja laktaattiarvojen nopea ja täydellinen palautuminen syanidimyrkytyksen jälkeen paransivat todennäköisesti hydroksokobalamiinilla hoidettujen koirien hoitotuloksia. Hydroksokobalamiini alensi veren koko syanidipitoisuutta noin 120 nmol/ml:sta 30-40 nmol/ml:aan infuusion loppuun mennessä verrattuna 70 nmol/ml:aan koirilla, jotka saivat pelkästään natriumkloridia 9 mg/ml.

- Syanidimyrkytyspotilaat

Hydroksokobalamiinin tehoa vastalääkkeenä tutkineisiin kliinisiin tutkimuksiin osallistui yhteensä 245 potilasta, joilla epäiltiin tai tiedettiin olevan syanidimyrkytys. 213 potilaasta, joiden hoitotulos tiedettiin, eloon jäi 58%. 89 menehtyneestä potilaasta 63 potilaalla oli hoidon alussa sydämenpysähdys, mikä viittaa siihen, että useilla näistä potilaista oli lähes varmasti parantumaton aivovaurio ennen hydroksokobalamiinin antoa. 144 potilaasta, joilla ei ollut sydämenpysähdystä hoidon alussa ja joiden hoitotulokset tiedettiin, eloon jäi 118 (82%). Lisäksi 34 potilaasta, joilla syanidipitoisuuden tiedettiin olevan kuolettavan annosrajan yläpuolella ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), eloon jäi 21 (62%) hydroksokobalamiinihoiton jälkeen.

Hydroksokobalamiinin antoon liittyi yleisesti verenpaineen normalisoituminen (systolinen verenpaine $> 90 \text{ mmHg}$) 17 potilaalla 21 potilaasta (81%), joilla oli matala verenpaine (systolinen verenpaine $> 0 \text{ ja } \leq 90 \text{ mmHg}$) syanidille altistumisen jälkeen. Tapauksissa, joissa neurologinen arviointi ajan myötä oli mahdollista (96 potilasta 171 potilaasta, joilla oli neurologisia oireita ennen hydroksokobalaamin antoa), 51 (53%) hydroksokobalamiinia saaneen potilaan tila parani tai palautui täysin ennalleen.

- Vanhukset

Noin 50 vähintään yli 65-vuotiasta tiedettyä tai epäiltyä syanidipotilasta sai hydroksokobalamiinia kliinisissä tutkimuksissa. Yleisesti ottaen hydroksokobalamiinin tehokkuus näillä potilailla vastasi tehokkuutta nuoremmilla potilailla.

- Pediatriiset potilaat

Valmisteen tehokkuutta lapsilla käsittelevää dokumentaatiota on käytettävissä 54 lapsipotilaasta. Lapsipotilaiden keskimääräinen ikä oli noin kuusi vuotta ja hydroksokobalamiinin keskimääräinen annos noin 120 mg/paino kg. 41 %:n eloonjäämisluku riippui hyvin paljon kliinisestä tilanteesta. 20 lapsipotilaasta, joilla hoidon alussa ei ollut sydämenpysähdystä, 18 (90 %) jäi eloon. Näistä neljällä todettiin jälkiseurauksia. Yleisesti ottaen hydroksokobalamiinin tehokkuus lapsipotilailla vastasi tehokkuutta aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Cyanokit-valmiste sitoutuu merkittäväällä tavalla laskimonsisäisen annon jälkeen plasman proteiineihin ja molekyylipainoltaan pieniin fysiologisiin yhdisteisiin, jolloin se muodostaa eri kobalamiini-(III)-

komplekseja korvaamalla hydroksoligandin. Hydroksokobalamiinia sisältäviä muodostuneita molekyylipainoltaan pieniä kobalamiineja-(III) kutsutaan vapaiksi kobalamiineiksi-(III); vapaiden ja proteiineihin sidottujen kobalamiinien summaa kutsutaan kokonaiskobalamiineiksi-(III). Kaikkien johdannaisten summalle altistumisen tarkastelemiseksi hydroksokobalamiinien sijasta tutkittiin kobalamiinien-(III) farmakokinetiikkaa, johon vaadittiin pitoisuusyksikkö $\mu\text{g eq/ml}$ (ts. kobalamiini-(III)-kokonaisuus ilman erityistä ligandia).

Annokseen verrannollisia farmakokineettisiä ominaisuuksia tarkasteltiin annettaessa laskimoon 2,5-10 g Cyanokit-valmistetta yksittäisannoksena terveille vapaaehtoisille. 113 ja 579 $\mu\text{g eq/ml}$:n keskimääräiset vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) C_{max} -arvot määritettiin 5 g Cyanokit-annoksen jälkeen (suositeltu aloitusannos). Samoin 197 ja 995 $\mu\text{g eq/ml}$:n keskimääräiset vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) C_{max} -arvot määritettiin 10 g Cyanokit-annoksen jälkeen. Vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) vallitseva keskimääräinen puoliintumisaika oli noin 26-31 tuntia 5 ja 10 g annostasolla.

Virtsaan erittyneiden kobalamiinien-(III) keskimääräinen kokonaismäärä 72 tunnin näytteenkeräysajalla oli noin 60% Cyanokit-annoksen ollessa 5 g ja noin 50% Cyanokit-annoksen ollessa 10 g. Kokonais erityyksen virtsaan laskettiin olevan vähintään 60-70% annetusta annoksesta. Suurin osa virtsaan eritymisestä tapahtui ensimmäisen 24 tunnin aikana, mutta punaiseksi värjäytyntä virtsaa todettiin jopa 35 vuorokauden kuluttua laskimonsisäisestä infuusiosta.

Painoon suhteutettuna mies- ja naishenkilöillä ei todettu suuria eroja vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) plasman ja virtsan farmakokineettisissä parametreissa 5 g ja 10 g Cyanokit-annoksen annon jälkeen.

Syanidimyrkytyksen saaneissa potilaissa hydroksokobalamiinin odotetaan sitovan syanidia syanokobalamiinin muodostamiseksi, joka erittyy virtsaan. Kokonaiskobalamiinien-(III) farmakokinetiikkaan tässä ryhmässä saattaa vaikuttaa elimistön syanidikuormitus, sillä syanokobalamiinin puoliintumisajan raportoitiin olevan 2-3 kertaa alempi kuin kokonaiskobalamiini-(III):n puoliintumisajan terveillä vapaaehtoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nuketetuissa kaneissa hydroksokobalamiini vahvisti hemodynaamisia vaikutuksia (kohonnut keskimääräinen valtimoverenpaine ja kokonaisääreisvastus, laskenut sydämen minuuttitilavuus) suhteessa sen typpioksidin poistokykyyn.

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa ei tunnistettu erityistä vaaraa ihmisille. Maksan ja munuaisen todettiin olevan pääasialliset kohde-elimet. Löydökset havaittiin kuitenkin vain altistumistasoilla, joita pidettiin ihmiselle riittävää annostusta korkeampana, mikä viittaa niillä olevan kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys. Erityisesti koirilla todettiin maksafibroosia, kun hydroksokobalamiinia annettiin neljän viikon ajan 300 mg/kg. Tämän löydöksen merkittävyys ihmisille on epätodennäköinen, sillä sitä ei ole raportoitu hydroksokobalamiinilla suoritetuissa lyhyen aikavälin tutkimuksissa.

Kehitystoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisyys, havaittiin rotilla ja kaneilla annoksen ollessa vähintään 150 mg/kg annettuna päivittäin koko organogeneesin aikana. Annos 150 mg/kg vastaa suurin piirtein suurinta ihmiselle suositeltua annosta.

Tietoja vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen ei ole. Hydroksokobalamiinin karsinogeenistä potentiaalia ei ole määritetty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vetykloridihappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Fysikaalista yhteensopimattomuutta (hiukkasten muodostumista) todettiin sekoitettaessa käyttövalmista hydroksokobalamiiniliuosta seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: diatsepaami, dobutamiini, dopamiini, fentanyl, nitroglyseriini, pentobarbitaali, fenytioinatrium, propofoli ja tiopentaali.

Kemiallista yhteensopimattomuutta todettiin sekoitettaessa käyttövalmista hydroksokobalamiiniliuosta seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: epinefriini, lidokaiinihydrokloridi, adnosiini, atropiini, midatsolaami, ketamiini, suksinyylikoliinikloridi, amiodaronihydrokloridi, natriumbikarbonaatti, natriumtiosulfaatti, natriumnitriitti, ja sitä raportoitiin askorbiinihapon kanssa.

Sen vuoksi näitä ja muita lääkevalmisteita ei tule antaa samanaikaisesti hydroksokobalamiinin kanssa samalla laskimoyhteydellä.

Hydroksokobalamiinin ja verituotteiden (kokoveri, pakatut punasolut, verihütalettiiviste ja tuorepakastettu plasma) antoa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä ei suositella.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Polikliinisessä käytössä Cyanokit voidaan altistaa lyhyeksi ajaksi lämpötilan vaihteluille tavallisessa kuljetuksessa (15 vuorokautta 5°C - 40°C:n lämpötilassa), erämaakuljetuksessa (4 vuorokautta 5°C - 60°C:n lämpötilassa) ja jäätymis-/sulamisjaksoissa (15 vuorokautta -20°C - 40°C:n lämpötilassa). Jos nämä lämpötilaolosuhteet on ylitetty, valmiste on hävitettävä.

Natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9%) käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 2°C - 40°C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla pidempiä kuin 6 tuntia 2°C - 8°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön 250 ml lasi-injektiopullo (tyyppi II), joka on suljettu bromobutylikumitulpalla ja muovikannella varustetulla alumiinikorkilla.

Kukin pakkaus sisältää kaksi injektiopulloa (kukin injektiopullo on pakattu pahvirasiaan), kaksi steriiliä siirtolaitetta, yhden steriilin laskimonsisäisen infuusiosarjan ja yhden steriilin lyhyen katettrin lapsille antoa varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Kukin injektio­pullo saatetaan käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta mukana toimitettua steriiliä siirtovälinettä käyttäen. Suositeltu liuotin on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektio­neste, liuos. Vain jos natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektio­neste­ttä ei ole käytettävissä, voidaan käyttää Lactated Ringer -liuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektio­neste­ttä.

Liuos sekoitetaan heiluttelemalla tai kääntelemällä Cyanokit-injektio­pulloa vähintään 30 sekuntia. Injektio­pulloa ei saa ravistaa, sillä sen ravistaminen voi aiheuttaa liuoksen vaahtoutumisen ja siten vaikeuttaa käyttövalmiuden tarkastamista. Koska käyttövalmis liuos on tummanpunainen liuos, joitakin liukenemattomia hiukkasia ei ehkä nähdä. Pakkauksen sisältämää laskimonsisäistä infuusiosarjaa on tästä syystä käytettävä, sillä se sisältää asianmukaisen suodattimen. Tämä on esikäsiteltävä käyttövalmiilla liuoksella. Toista tämä menettely tarvittaessa toiselle injektio­pullelle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. marraskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. heinäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullo sisältää 5 g hydroksokobalamiinia.

Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Tummanpunainen kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tiedetyn tai epäillyn syanidimyrkytyksen hoito kaikenikäisillä.

Cyanokit on annettava yhdessä asianomaisten dekontaminaatio- ja tukitoimenpiteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 5 g (200 ml, käyttövalmiin liuoksen täysi tilavuus).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Paino kg	5	10	20	30	40	50	60
Aloitusannos: g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
ml	14	28	56	84	112	140	168

Seuraava annos

Myrkytyksen vaikeusasteesta ja kliinisestä vasteesta riippuen (ks. kohta 4.4) toinen annos voidaan antaa.

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 5 g (200 ml, käyttövalmiin liuoksen täysi tilavuus).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Enimmäisannos

Aikuiset: Suositeltu enimmäisannos on yhteensä 10 g.

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) suositeltu enimmäisannos on yhteensä 140 mg/kg, mutta enintään 10 g.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Vaikka hydroksokobalamiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu munuaisten ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä, Cyanokit-valmistetta annetaan kriisihoitona ainoastaan akuutissa hengenvaarallisessa tilanteessa eikä annoksen sovittaminen ole tarpeen näillä potilailla.

Antotapa

Cyanokit-valmisteen aloitusannos annetaan 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Toisen annoksen infuusionopeus on 15 minuutista (erittäin instabiileilla potilailla) 2 tuntiin potilaan voinnista riippuen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Ei vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Syanidimyrkytyksen hoidon tulee kattaa hengitysteiden aukipysyvyyden välitön varmistus, riittävä happetus ja nesteytys, kardiiovaskulaarinen tuki sekä kohtausten hallinta. Altistumisreitin mukaiset dekontaminaatiotoimenpiteet on huomioitava.

Cyanokit ei korvaa happihoitoa, eikä se saa viivästyttää edellä mainittujen toimenpiteiden aloittamista.

Syanidimyrkytystä ja sen laajuutta ei ensin usein tunnisteta. Yleisesti käytettävissä olevaa nopeaa syanidimyrkytyksen vahvistavaa verikoetta ei ole olemassa. Hoitopäätökset on tehtävä kliinisen historian ja/tai syanidimyrkytyksen merkkien ja oireiden perusteella.

Syanidimyrkytys voi aiheutua altistumisesta tulen aiheuttamalle savulle suljetuissa tiloissa sekä altistumisesta syanidille hengittämällä, nielemällä tai ihokosketuksella. Syanidimyrkytyksen lähteitä ovat syaanivety ja sen suolat, syanogeenit, mukaan lukien syanogeeniset kasvit, alifaattiset ntriilit tai pitkäaikainen altistuminen natriumnitroprussidille.

Syanidimyrkytyksen merkit ja oireet

Syanidimyrkytyksen yleisiä merkkejä ja oireita ovat: pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, muuttunut henkinen tila (esim. sekavuus, desorientaatio), rinnanahdistus, dyspnea, takypnea tai hyperpnea (varhainen), bradypnea tai apnea (myöhäinen), hypertensio (varhainen) tai hypotensio (myöhäinen), kardiiovaskulaarinen kollapsi, kohtaukset tai kooma, mydriaasi sekä plasman laktaattipitoisuus > 8 mmol/l.

Useiden loukkaantuneiden yhteydessä, kuten terrori-iskun tai kemiallisen suuronnettomuuden jälkeen, paniikkioireet takypnea ja oksentelu mukaan lukien saattavat muistuttaa syanidimyrkytyksen varhaisvaiheen oireita. Muuttunut henkinen tila (sekavuus ja desorientaatio) ja/tai mydriaasi viittaavat todelliseen syanidimyrkytykseen.

Inhalaatiovamma

Kaikilla inhalaatiovamppotilailla ei välttämättä ole syanidimyrkytystä, mutta heillä saattaa olla palovammoja ja traumoja sekä he ovat saattaneet altistua myös muille myrkyllisille aineille, mikä pahentaa kliinistä kuvaa. Ennen Cyanokit-valmisteen antamista suositellaan tarkistamaan, koskevatko seuraavat seikat kyseisiä henkilöitä:

- altistuminen tulen aiheuttamalle savulle suljetussa tilassa
- nokea suun, nenän ja/tai suunielun ympärillä
- muuttunut henkinen tila.

Tässä tilanteessa hypotensio ja/tai plasman laktaattipitoisuus ≥ 10 mmol/l (korkeampi kuin merkkien ja oireiden yhteydessä mainittu pitoisuus, sillä hiilimonoksidi edistää maitohappoasidoosia) viittaavat suuressa määrin syanidimyrkytykseen. Edellä mainittujen merkkien yhteydessä Cyanokit-hoitoa ei tule viivästyttää plasman laktaattipitoisuuden määrittämiseksi.

Yliherkkyysoireet

Tiedetty yliherkkyys hydroksokobalamiinille tai B₁₂-vitamiinille on huomioitava hyöty-/riski-analysissä ennen Cyanokit-valmisteen antamista, sillä hydroksokobalamiinia saavilla potilailla voi esiintyä yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toimintahäiriöt

Hydroksokobalamiinia saaneiden terveiden vapaaehtoisten virtsassa on todettu oksalaattikiviä. Potilailla, jotka ovat saaneet hydroksokobalamiinihoitoa tiedossa olevan tai epäillyn syanidimyrkytyksen jälkeen, on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja akuuttia tubulusnekroosia, munuaisten toiminnan heikkenemistä ja kalsiumoksaattikiviä virtsassa. Joissakin tapauksissa potilaan toipuminen vaati hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi munuaisten toimintaa (myös plasman urea ja seerumin kreatiniinipitoisuutta) tulisi varmuuden vuoksi seurata säännöllisesti Cyanokit-valmisteen annon jälkeen, kunnes lääkityksen aloittamisesta on kulunut 7 vuorokautta.

Verenpaineen nousu

Hydroksokobalamiinia saavilla potilailla voi esiintyä ohimenevää, yleensä oireetonta verenpaineen nousua. Eniten verenpaineen on todettu nousseen infuusion loppuvaiheessa (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset veren syanidimääritykseen

Hydroksokobalamiini alentaa veren syanidipitoisuuksia. Vaikka veren syanidipitoisuuden määrittäminen ei ole välttämätöntä eikä se saa viivästyttää hydroksokobalamiinihoitoa, se saattaa olla hyödyllinen syanidimyrkytyksen dokumentoinnissa. Jos veren syaniditaso aiotaan määrittää, verinäytteen ottoa suositellaan ennen Cyanokit-hoidon aloittamista.

Haitat palovammojen arvioinnille

Hydroksokobalamiini voi tummanpunaisen värinsä vuoksi indusoida ihon värjäytymistä punaiseksi ja siten vaikeuttaa palovammojen arviointia. Iholeesiot, ödeema ja kipu viittaavat kuitenkin suuressa määrin palovammoihin.

Haitat laboratoriokokeille

Hydroksokobalamiini voi tummanpunaisen värinsä vuoksi vaikeuttaa laboratorioparametrien (esim. kliinisen kemian, hematologian, koagulaation ja virtsan parametrien) määrittämistä. *In vitro* -kokeet osoittavat, että haitan laajuus ja kesto riippuvat useista eri tekijöistä, kuten hydroksokobalamiinin annoksesta, analyytistä, analyytin pitoisuudesta, metodiikasta, analysaattorista, kobalamiini-(III)-

pitoisuuksista syanokobalamiini mukaan lukien sekä osittain näytteenoton ja määrittelyn välisestä ajasta.

Seuraava taulukko, joka perustuu *in vitro* -tutkimuksiin ja terveiden vapaaehtoisten henkilöiden farmakokineettisiin tietoihin, kuvaa laboratoriotutkimuksille aiheutuvaa haittaa, jota saatetaan todeta 5 g hydroksokobalamiiniannoksen jälkeen. 10 g annoksen jälkeen haitan voidaan olettaa kestävän 24 tuntia kauemmin. Haitan laajuus ja kesto syanidimyrkytyspotilailla voi vaihdella myrkytyksen vaikeusasteen mukaan. Tulokset voivat vaihdella huomattavasti analysointilaitteiden välillä, minkä vuoksi laboratoriotulosten raportoinnissa ja tulkinnassa tulee noudattaa varovaisuutta.

Todetut hydroksokobalamiinin laboratoriotutkimuksille aiheuttamat *in vitro* -haitat

Laboratorio-parametri	Haittaa ei todettu	Keinotekoisesti lisääntynyt*	Keinotekoisesti vähentynyt*	Ei ennustettavissa***	Haitan kesto 5 g:n annoksen jälkeen
Kliininen kemia	Kalsium Natrium Kaliun Kloridi Urea Gammaglutamyli-transferaasi (GGT)	Kreatiniini Kokonais- ja konjugaattibilirubiini** Triglyseridit Kolesteroli Kokonaisproteiini Glukoosi Albumiini Alkaalifosfataasi	Alaniiniaminotransferaasi (ALT) Amylaasi	Fosfaatti Virtsahappo Aspartaattiaminotransferaasi (AST) Kreatiinikinaasi (CK) Kreatiinikinaasin isoentsyymi MB (CKMB) Laktaattidehydrogenaasi (LDH)	24 tuntia bilirubiinia lukuun ottamatta (enintään 4 vrk)
Hematologia	Erytrosyytit Hematokriitti Punasolujen keskimääräinen tilavuus (MCV) Leukosyytit Lymfosyytit Monosyytit Eosinofiilit Neutrofiilit Verihiutaleet	Hemoglobiini (Hb) Punasolujen keskimääräinen hemoglobiini (MCH) Punasolujen hemoglobiinin keskimääräinen pitoisuus (MCHC)			12-16 tuntia
Koagulaatio				Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) Protrombiiniaika (PT) Nopea tai INR	24 tuntia

* $\geq 10\%$ haittaa todettu vähintään yhdessä analysointilaitteissa

** Keinotekoisesti vähennetty diatsomenetelmällä

*** Ristiriitaiset tulokset

Käytetyt analysointilaitteet: 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)

Hydroksokobalamiini saattaa haitata virtsan kaikkia kolorimetrisiä parametreja. Vaikutukset näihin kokeisiin kestävät normaalisti 48 tuntia 5 g annoksen jälkeen, mutta ne saattavat jatkua pidempiä jaksoja. Virtsan kolorimetristen kokeiden tulkinnassa tulee noudattaa varovaisuutta niin kauan kuin kromaturiaa esiintyy.

Haitat hemodialyysilaitteen toiminnassa

Hydroksokobalamiini saattaa tummanpunaisen värinsä vuoksi aiheuttaa hemodialyysilaitteiden sammumisen laitteiden havaitessa virheellisesti ”verenvuodon”. Tämä on huomioitava, ennen kuin hydroksokobalamiinilla hoidetulla potilaalla aloitetaan hemodialyysi.

Käyttö muiden syanidin vastalääkkeiden kanssa

Muiden syanidin vastalääkkeiden ja Cyanokit-valmisteiden samanaikaisen annon turvallisuutta ei ole määritetty (ks. kohta 6.2). Kun toista syanidin vastalääkettä päätetään antaa Cyanokit-valmisteiden kanssa, näitä lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä (ks. kohta 6.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia päivittäisen altistumisen jälkeen koko organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tarkkoja tietoja hydroksokobalamiinin käytöstä raskaana oleville naisille, eikä mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Ottaen kuitenkin huomioon:

- että hydroksokobalamiinia annetaan enintään kaksi pistosta
- mahdollisesti hengenvaarallinen tila
- vaihtoehtoisten hoitojen puute

hydroksokobalamiinia voidaan antaa raskaana olevalle naiselle.

Jos potilaan tiedetään olevan raskaana Cyanokit-hoidon aikana tai jos potilaan raskaus tulee tietoon Cyanokit-hoidon jälkeen, hoitoalan ammattilaisia kehoitetaan ilmoittamaan heti raskaudenaikainen altistuminen myyntiluvan haltijalle ja/tai terveydenhuoltoviranomaisille sekä tarkasti seuraamaan raskautta ja sen lopputulosta.

Imetys

Koska hydroksokobalamiinia annetaan mahdollisesti hengenvaarallisissa tilanteissa, imetys ei ole vasta-aihe sen käytölle. Imetettyjä lapsia koskevien tietojen puuttuessa on suositeltavaa keskeyttää imetys Cyanokit-valmisteiden saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhteensä 347 henkilöä altistettiin hydroksokobalamiinille kliinisissä tutkimuksissa. Näistä 347 henkilöstä 245 potilaan epäiltiin altistuneen syanidille hydroksokobalamiinin annon ajankohtana. Loput 102 henkilöä olivat terveitä vapaaehtoisia, jotka eivät olleet altistuneet syanidille hydroksokobalamiinin annon ajankohtana.

Haittavaikutusluettelo

Cyanokit-valmisteiden käyttöön liittyen on raportoitu seuraavista haittavaikutuksista. Käytettävissä olevien tietojen vähäisyyden vuoksi haittavaikutusten taajuutta ei voida kuitenkaan arvioida.

Veri ja imukudos

Lymfosyyttien prosenttiosuuden pieneneminen.

Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot mukaan lukien angioneuroottinen ödeema, äkillinen ihottuma, urtikaria ja pruritus.

Psyykkiset häiriöt

Levottomuus.

Hermosto

Muistihäiriöt; huimaus.

Silmät

Turvotus, ärsytys, punotus.

Sydän

Kammioisälyönnit. Syanidimyrkytyspotilailla havaittiin sydämensykkeen nopeutumista.

Verisuonisto

Verenpaineen ohimenevä nousu, joka palautuu yleensä useassa tunnissa; kuumat aallot. Syanidimyrkytyspotilailla todettiin verenpaineen laskua.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Pleuraeffuusio, dyspnea, kurkun ahtaus, kurkun kuivuus, rintavaivat.

Ruoansulatuselimistö

Vatsavaivat, dyspepsia, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, dysfagia.

Iho ja ihonalainen kudος

Ihon ja limakalvojen reversiibeli värjäytyminen punaiseksi, jota esiintyy useimmilla potilailla enintään 15 vuorokauden ajan Cyanokit-valmisteen annon jälkeen.

Rakkulaihottuma, joka voi kestää useita viikkoja ja jota esiintyy pääasiassa kasvoissa ja niskassa.

Munuaiset ja virtsatiet

- Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulusnekroosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, kalsiumoksalaattikivet virtsassa (ks. kohta 4.4).
- Kromaturia: kaikilla potilailla esiintyy virtsan värjäytymistä tummanpunaiseksi, joka on melko selvää kolmena ensimmäisenä annon jälkeisenä vuorokautena. Virtsan värjäytyminen voi kestää jopa 35 vuorokautta Cyanokit-valmisteen annon jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Päänsärky; pistoskohdan reaktio; perifeerinen ödeema.

Tutkimukset

Cyanokit voi aiheuttaa plasman värjäytymistä punaisesti, mikä voi aiheuttaa tiettyjen laboratorioparametrien tasojen keinotekoista nousemista tai laskemista (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Hydroksokobalamiinilla hoidettuja lapsia (0-18-vuotiaat) koskevat vähäiset tiedot eivät osoittaneet eroja hydroksokobalamiinin turvallisuusprofiilissa aikuisten ja lasten välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Niinkin korkeiden kuin 15 g annosten annon yhteydessä ei ole raportoitu erityisistä annokseen liittyvistä haittavaikutuksista. Yliannostuksen yhteydessä hoito kohdistuu oireiden hallintaan. Hemodialyysi voi silloin olla tehokas, mutta sitä tulee käyttää ainoastaan merkittävän hydroksokobalamiiniin liittyvän myrkytyksen yhteydessä. Tummanpunaisen värinsä vuoksi hydroksokobalamiini saattaa kuitenkin haitata hemodialyysilaitteiden toimintaa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vastalääkkeet, ATC-koodi: V03AB33

Vaikutusmekanismi

Hydroksokobalamiinin vaikutus syanidimyrkytyksen hoidossa perustuu sen kykyyn sitoa tiiviisti syanidi-ioneja. Jokainen hydroksokobalamiinimolekyyli pystyy sitomaan yhden syanidi-ionin korvaamalla trivalenttiin koboltti-ioniin yhdistetyn hydroksoligandin syanokobalaamin muodostamiseksi. Syanokobalaami on stabiili ja myrkytön yhdiste, joka erittyy virtsaan.

Teho

Eettisistä syistä ihmisille ei ole suoritettu kontrolloituja tehokkuutta koskevia tutkimuksia.

- Eläinfarmakologia

Hydroksokobalamiinin tehokkuutta tutkittiin syanidilla myrkytetyillä aikuisilla koirilla suoritettussa kontrolloidussa tutkimuksessa. Koirat myrkytettiin antamalla laskimoon kuolettava annos kaliumsyanidia. Koirat saivat sen jälkeen natriumkloridia 9 mg/ml, 75 mg/kg tai 150 mg/kg hydroksokobalamiinia, joka annettiin laskimoon 7,5 minuutin aikana. Annokset 75 mg/kg ja 150 mg/kg vastaavat suurin piirtein 5 g ja 10 g hydroksokobalamiiniannoksia ihmisillä, ei ainoastaan painon vaan myös hydroksokobalamiinin C_{max} -arvon perusteella [kokonaiskobalamiini-(III), ks. kohta 5.2].

Eloonjäämisluku neljän tunnin ja 14 vuorokauden kuluttua oli huomattavasti suurempi 75 mg/kg ja 150 mg/kg hydroksokobalamiiniannoksen ryhmässä verrattuna koiriin, jotka saivat pelkästään natriumkloridia 9 mg/ml:

Syanidilla myrkytettyjen koirien eloonjäämisluvut

Parametri	Hoito		
	Natriumkloridi 9 mg/ml (N=17)	Hydroksokobalamiini	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Eloonjäämisluku 4 tunnin kuluttua, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Eloonjäämisluku 14 vrk kuluttua, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologiassa todettiin aivoleesioita, jotka olivat yhdenmukaisia syanidin indusoiman hypoksian kanssa. Aivoleesioiden esiintyvyys oli selvästi pienempi koirilla, jotka saivat 150 mg/kg hydroksokobalamiinia, kuin koirilla, jotka saivat 75 mg/kg hydroksokobalamiinia tai natriumkloridia 9 mg/ml.

Hemodynamiikan sekä sen jälkeen verikaasu-, pH- ja laktaattiarvojen nopea ja täydellinen palautuminen syanidimyrkytyksen jälkeen paransivat todennäköisesti hydroksokobalamiinilla hoidettujen koirien hoitotuloksia. Hydroksokobalamiini alensi veren koko syanidipitoisuutta noin 120 nmol/ml:sta 30-40 nmol/ml:aan infuusion loppuun mennessä verrattuna 70 nmol/ml:aan koirilla, jotka saivat pelkästään natriumkloridia 9 mg/ml.

- Syanidimyrkytyspotilaat

Hydroksokobalamiinin tehoa vastalääkkeenä tutkineisiin kliinisiin tutkimuksiin osallistui yhteensä 245 potilasta, joilla epäiltiin tai tiedettiin olevan syanidimyrkytys. 213 potilaasta, joiden hoitotulos tiedettiin, eloon jäi 58%. 89 menehtyneestä potilaasta 63 potilaalla oli hoidon alussa sydämenpysähdys, mikä viittaa siihen, että useilla näistä potilaista oli lähes varmasti parantumaton aivovaurio ennen hydroksokobalamiinin antoa. 144 potilaasta, joilla ei ollut sydämenpysähdystä hoidon alussa ja joiden hoitotulokset tiedettiin, eloon jäi 118 (82%). Lisäksi 34 potilaasta, joilla syanidipitoisuuden tiedettiin olevan kuolettavan annosrajan yläpuolella ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), eloon jäi 21 (62%) hydroksokobalamiinihoiton jälkeen.

Hydroksokobalamiinin antoon liittyi yleisesti verenpaineen normalisoituminen (systolinen verenpaine $> 90 \text{ mmHg}$) 17 potilaalla 21 potilaasta (81%), joilla oli matala verenpaine (systolinen verenpaine $> 0 \text{ ja } \leq 90 \text{ mmHg}$) syanidille altistumisen jälkeen. Tapauksissa, joissa neurologinen arviointi ajan myötä oli mahdollista (96 potilasta 171 potilaasta, joilla oli neurologisia oireita ennen hydroksokobalaamin antoa), 51 (53%) hydroksokobalamiinia saaneen potilaan tila parani tai palautui täysin ennalleen.

- Vanhukset

Noin 50 vähintään yli 65-vuotiasta tiedettyä tai epäiltyä syanidipotilasta sai hydroksokobalamiinia kliinisissä tutkimuksissa. Yleisesti ottaen hydroksokobalamiinin tehokkuus näillä potilailla vastasi tehokkuutta nuoremmilla potilailla.

- Pediatriiset potilaat

Valmisteen tehokkuutta lapsilla käsittelevää dokumentaatiota on käytettävissä 54 lapsipotilaasta. Lapsipotilaiden keskimääräinen ikä oli noin kuusi vuotta ja hydroksokobalamiinin keskimääräinen annos noin 120 mg/paino kg. 41 %:n eloonjäämisluku riippui hyvin paljon kliinisestä tilanteesta. 20 lapsipotilaasta, joilla hoidon alussa ei ollut sydämenpysähdystä, 18 (90 %) jäi eloon. Näistä neljällä todettiin jälkiseurauksia. Yleisesti ottaen hydroksokobalamiinin tehokkuus lapsipotilailla vastasi tehokkuutta aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Cyanokit-valmiste sitoutuu merkittäväällä tavalla laskimonsisäisen annon jälkeen plasman proteiineihin ja molekyylipainoltaan pieniin fysiologisiin yhdisteisiin, jolloin se muodostaa eri kobalamiini-(III)-

komplekseja korvaamalla hydroksoligandin. Hydroksokobalamiinia sisältäviä muodostuneita molekyylipainoltaan pieniä kobalamiineja-(III) kutsutaan vapaiksi kobalamiineiksi-(III); vapaiden ja proteiineihin sidottujen kobalamiinien summaa kutsutaan kokonaiskobalamiineiksi-(III). Kaikkien johdannaisten summalle altistumisen tarkastelemiseksi hydroksokobalamiinien sijasta tutkittiin kobalamiinien-(III) farmakokinetiikkaa, johon vaadittiin pitoisuusyksikkö $\mu\text{g eq/ml}$ (ts. kobalamiini-(III)-kokonaisuus ilman erityistä ligandia).

Annokseen verrannollisia farmakokineettisiä ominaisuuksia tarkasteltiin annettaessa laskimoon 2,5-10 g Cyanokit-valmistetta yksittäisannoksena terveille vapaaehtoisille. 113 ja 579 $\mu\text{g eq/ml}$:n keskimääräiset vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) C_{max} -arvot määritettiin 5 g Cyanokit-annoksen jälkeen (suositeltu aloitusannos). Samoin 197 ja 995 $\mu\text{g eq/ml}$:n keskimääräiset vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) C_{max} -arvot määritettiin 10 g Cyanokit-annoksen jälkeen. Vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) vallitseva keskimääräinen puoliintumisaika oli noin 26-31 tuntia 5 ja 10 g annostasolla.

Virtsaan erittyneiden kobalamiinien-(III) keskimääräinen kokonaismäärä 72 tunnin näytteenkeräysajalla oli noin 60% Cyanokit-annoksen ollessa 5 g ja noin 50% Cyanokit-annoksen ollessa 10 g. Kokonaisuutensa virtsaan laskettiin olevan vähintään 60-70% annetusta annoksesta. Suurin osa virtsaan eritymisestä tapahtui ensimmäisen 24 tunnin aikana, mutta punaiseksi värjäytynyttä virtsaa todettiin jopa 35 vuorokauden kuluttua laskimonsisäisestä infuusiosta.

Painoon suhteutettuna mies- ja naishenkilöillä ei todettu suuria eroja vapaiden ja kokonaiskobalamiinien-(III) plasman ja virtsan farmakokineettisissä parametreissa 5 g ja 10 g Cyanokit-annoksen annon jälkeen.

Syanidimyrkytyksen saaneissa potilaissa hydroksokobalamiinin odotetaan sitovan syanidia syanokobalamiinin muodostamiseksi, joka erittyy virtsaan. Kokonaiskobalamiinien-(III) farmakokinetiikkaan tässä ryhmässä saattaa vaikuttaa elimistön syanidikuormitus, sillä syanokobalamiinin puoliintumisajan raportoitiin olevan 2-3 kertaa alempi kuin kokonaiskobalamiini-(III):n puoliintumisajan terveillä vapaaehtoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nuketetuissa kaneissa hydroksokobalamiini vahvisti hemodynaamisia vaikutuksia (kohonnut keskimääräinen valtimoverenpaine ja kokonaisääreisvastus, laskenut sydämen minuuttilavuus) suhteessa sen typpioksidin poistokykyyn.

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevilla konventionaalisissa tutkimuksissa ei tunnistettu erityistä vaaraa ihmisille. Maksan ja munuaisen todettiin olevan pääasialliset kohde-elimet. Löydökset havaittiin kuitenkin vain altistumistasoilla, joita pidettiin ihmiselle riittävää annostusta korkeampana, mikä viittaa niillä olevan kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys. Erityisesti koirilla todettiin maksafibroosia, kun hydroksokobalamiinia annettiin neljän viikon ajan 300 mg/kg. Tämän löydöksen merkittävyys ihmisille on epätodennäköinen, sillä sitä ei ole raportoitu hydroksokobalamiinilla suoritetuissa lyhyen aikavälin tutkimuksissa.

Kehitystoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisyys, havaittiin rotilla ja kaneilla annoksen ollessa vähintään 150 mg/kg annettuna päivittäin koko organogeneesin aikana. Annos 150 mg/kg vastaa suurin piirtein suurinta ihmiselle suositeltua annosta.

Tietoja vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen ei ole. Hydroksokobalamiinin karsinogeenistä potentiaalia ei ole määritetty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vetykloridihappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Fysikaalista yhteensopimattomuutta (hiukkasten muodostumista) todettiin sekoitettaessa käyttövalmista hydroksokobalamiiniliuosta seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: diatsepaami, dobutamiini, dopamiini, fentanyl, nitroglyseriini, pentobarbitaali, fenytioinatrium, propofoli ja tiopentaali.

Kemiallista yhteensopimattomuutta todettiin sekoitettaessa käyttövalmista hydroksokobalamiiniliuosta seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: epinefriini, lidokaiinihydrokloridi, adnosiini, atropiini, midatsolaami, ketamiini, suksinyylikoliinikloridi, amiodaronihydrokloridi, natriumbikarbonaatti, natriumtiosulfaatti, natriumnitriitti, ja sitä raportoitiin askorbiinihapon kanssa. Sen vuoksi näitä ja muita lääkevalmisteita ei tule antaa samanaikaisesti hydroksokobalamiinin kanssa samalla laskimoyhteydellä.

Hydroksokobalamiinin ja verituotteiden (kokoveri, pakatut punasolut, verihütalettiiviste ja tuorepakastettu plasma) antoa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä ei suositella.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Polikliinisessä käytössä Cyanokit voidaan altistaa lyhyeksi ajaksi lämpötilan vaihteluille tavallisessa kuljetuksessa (15 vuorokautta 5°C - 40°C:n lämpötilassa), erämaakuljetuksessa (4 vuorokautta 5°C - 60°C:n lämpötilassa) ja jäätymis-/sulamisjaksoissa (15 vuorokautta -20°C - 40°C:n lämpötilassa). Jos nämä lämpötilaolosuhteet on ylitetty, valmiste on hävitettävä.

Natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9%) käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 2°C - 40°C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla pidempiä kuin 6 tuntia 2°C - 8°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön 250 ml lasi-injektiopullo (tyyppi I), joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja muovikannella varustetulla alumiinikorkilla.

Kukin pakkaus sisältää yhden pahvirasiaan pakatun injektiopullon, yhden steriilin siirtolaitteen, yhden steriilin laskimonsisäisen infuusiosarjan ja yhden steriilin lyhyen katetrin lapsille antoa varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Kukin injektiopullo saatetaan käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta mukana toimitettua steriiliä siirtovälinettä käyttäen. Suositeltu liuotin on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneste, liuos. Vain jos natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektionestettä ei ole käytettävissä, voidaan käyttää Lactated Ringer -liuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektionestettä.

Liuos sekoitetaan heiluttelemalla tai kääntelemällä Cyanokit-injektiopulloa vähintään 1 minuutti. Injektiopulloa ei saa ravistaa, sillä sen ravistaminen voi aiheuttaa liuoksen vaahtoutumisen ja siten vaikeuttaa käyttövalmiuden tarkastamista. Koska käyttövalmis liuos on tummanpunainen liuos, joitakin liukenemattomia hiukkasia ei ehkä nähdä. Pakkauksen sisältämää laskimonsisäistä infuusiosarjaa on tästä syystä käytettävä, sillä se sisältää asianmukaisen suodattimen. Tämä on esikäsiteltävä käyttövalmiilla liuksella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. marraskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. heinäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Tai

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tai

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cyanokit 2,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 2,5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Kaksi injektiopulloa
Kaksi siirtovälinettä
Yksi laskimonsisäinen infuusiosarja
Yksi lyhyt katetri lääkkeen lapsille antoa varten.

Tämä sarja ei sisällä liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Lue pakkausselosteesta polikliinisen käytön säilytysolosuhteita koskevat tiedot.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 2,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 2,5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 2,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 2,5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten, sisältää 2,5 g hydroksokobalamiinia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

HUOMAUTUSTARRA LÄÄKETIETEEN TAI HOITOALAN AMMATILAISILLE

Kiinnitettävä potilaskertomukseen:

”Tälle potilaalle on annettu Cyanokit-valmistetta.

Cyanokit saattaa vaikeuttaa palovammojen (ihon värjäytyminen punaiseksi) ja laboratorionkokeiden arviointia sekä aiheuttaa hemodialyysilaitteiden sammumisen (ks. Valmisteyhtenveto).”

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektiopullo
Yksi siirtoväline
Yksi laskimonsisäinen infuusiosarja
Yksi lyhyt katetri lääkkeen lapsille antoa varten.

Tämä sarja ei sisällä liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Lue pakkausselosteesta polikliinisen käytön säilytysolosuhteita koskevat tiedot.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektionipullo sisältää 5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Yksi injektionipullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyanokit 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
hydroksokobalamiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten, sisältää 5 g hydroksokobalamiinia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/420/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

HUOMAUTUSTARRA LÄÄKETIETEEN TAI HOITOALAN AMMATILAISILLE

”Kiinnitettävä potilaskertomukseen:

Tälle potilaalle on annettu Cyanokit-valmistetta.

Cyanokit saattaa vaikeuttaa palovammojen (ihon värjäytyminen punaiseksi) ja laboratoriotestien arviointia sekä aiheuttaa hemodialyysilaitteiden sammumisen (ks. Valmisteyhteenveto).”

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cyanokit 2,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten hydroksokobalamiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cyanokit on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Cyanokitiä käytetään
3. Miten Cyanokitiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Cyanokitiä säilytetään
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cyanokit on ja mihin sitä käytetään

Cyanokitin vaikuttava aine on hydroksokobalamiini.

Cyanokit on vastalääke tiedetyn tai epäillyn syanidimyrkytyksen hoitoon kaikenikäisillä.

Cyanokit on annettava yhdessä asianomaisten dekontaminaatio- ja tukitoimenpiteiden kanssa.

Syanidi on hyvin myrkyllinen kemikaali. Syanidimyrkytys voi aiheutua altistumisesta tulen aiheuttamalle savulle kotona ja teollisuudessa, syanidin hengittämisestä tai nielemisestä tai ihokosketuksesta syanidin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Cyanokitiä käytetään

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle,

- jos olet allerginen hydroksokobalamiinille tai B₁₂-vitamiinille. Heidän on huomioitava se ennen Cyanokit-hoidon antamista sinulle.
- että olet saanut Cyanokit-hoitoa, mikäli sinulle on tehtävä seuraavia:
 - veri- tai virtsanäytteiden otto. Cyanokit saattaa muuttaa näiden kokeiden tuloksia.
 - palovammojen arviointia. Cyanokit voi vaikuttaa arviointiin, koska se aiheuttaa ihon värjäytymistä punaiseksi.
 - hemodialyysi. Cyanokit voi johtaa hemodialyysilaitteiden sammumiseen niin kauan kunnes se on poistunut verestä (vähintään 5,5 – 6,5 vrk).
 - munuaistoiminnan seuranta: Cyanokit voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja virtsakivien muodostumista.

Muut lääkevalmisteet ja Cyanokit

Kerro lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäreille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle tarkoitettua yksityiskohtaista tietoa Cyanokitin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta annosta on tämän pakkausselosteen lopussa (ks. "Käsittelyohjeet").

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä annetaan ensiapuna. Sitä voidaan antaa raskauden ja imetyksen aikana.

Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos olit raskaana tai luulet olleesi raskaana Cyanokit-hoidon aikana.

Lääkärisi suosittelee sinulle imetyksen keskeyttämistä Cyanokit-hoidon jälkeen.

3. Miten Cyanokitiä käytetään

Lääkärisi tai hoitoalan ammattilainen antaa sinulle Cyanokitiä infuusiona laskimoon. Saatat tarvita yhden tai kaksi infuusiota.

Ensimmäinen Cyanokit-infuusio kestää 15 minuuttia. Aikuisilla alkuannos on 5 g. Lapsilla se on 70 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa enintään 5 g. Jos tarvitset toisen infuusion, se kestää 15 minuutista 2 tuntiin. Tämä riippuu myrkytyksen vaikeusasteesta. Suurin suositeltu kokonaisannos on 10 g aikuisilla ja 140 mg/kg lapsilla, maksimiannoksen ollessa enintään 10 g.

Lääkäreille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle tarkoitettua yksityiskohtaista tietoa Cyanokit-infuusion valmistamisesta ja annoksen määrittämisestä on tämän pakkausselosteen lopussa (ks. "Käsittelyohjeet").

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

Allergia (yliherkkyys)

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos sinulla on seuraavia oireita tämän hoidon aikana tai jälkeen:

- turvotusta silmien ympärillä, huulissa, kielessä, kurkussa tai käsissä
- hengitysvaikeuksia, käheyttä, puhevaikeuksia
- ihon punotusta, nokkosihottumaa (urtikariaa) tai kutinaa.

Tällaiset haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia välitöntä hoitoa.

Sydän- ja verenpaineongelmat

- päänsäryn tai huimauksen kaltaiset oireet, sillä ne saattavat aiheutua verenpaineen kohoamisesta. Tätä verenpaineen kohoamista esiintyy erityisesti tämän hoidon loppuvaiheessa, ja se palautuu ennalleen yleensä useassa tunnissa.
- epäsäännöllinen sydämensyke
- kasvojen punoitus (punastuminen).

Syanidimyrkytyksen saaneilla potilailta on havaittu myös verenpaineen laskua ja nopeutunutta sydämensykeä.

Hengitys- ja rintaongelmat

- nestettä rinnassa (pleuraeffuusio)
- hengitysvaikeudet

- ahdas tunne kurkussa
- kurkun kuivuus
- painon tunne rinnassa.

Munuais- ja virtsatieongelmat

- munuaisvauriot, kuten äkillinen munuaisten toiminnan heikkeneminen ja virtsakiivien muodostuminen
- virtsan värjäytyminen punaiseksi.

Kaikilla potilailla esiintyy virtsan värjäytymistä tummanpunaiseksi, joka on melko selvää kolmena ensimmäisenä annon jälkeisenä vuorokautena. Virtsan värjäytyminen voi kestää jopa 35 vuorokautta Cyanokitin annon jälkeen. Tällä tummanpunaiseksi värjäytymisellä ei ole mitään muita seurauksia elimistöllesi.

Maha-suolikanavan (ruoansulatuskanavan) ongelmat

- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ruoansulatusvaivat
- ripuli
- huonovointisuus (nausea)
- pahoinvointi (oksentelu)
- nielemisvaikeudet.

Silmäongelmat

- turvotus, ärsytys, punotus.

Ihoreaktiot

- useimmilla potilailla esiintyy ihon ja kehononteloiden sisäkalvojen (limakalvojen) ohimenevää värjäytymistä punaiseksi, mikä saattaa kestää enintään 15 vuorokautta Cyanokitin annon jälkeen.
- rakkuloiden kaltaiset leesiot iholla (rakkulaihottuma). Ne saattavat kestää useita viikkoja, ja niitä esiintyy pääasiassa kasvoissa ja kaulassa.
- tulehdus kehon osassa, johon lääkeinfuusio annettiin.

Muita haittavaikutuksia

- levottomuus
- muistiongelmat
- huimaus
- päänsärky
- nilkkojen turvotus
- muutokset tiettyjä valkosoluja (lymfosyytit) koskevien verikokeiden tuloksissa
- värjäytynyt plasma, joka voi aiheuttaa tiettyjen laboratorioparametrien tasojen keinotekoista kohoamista tai laskemista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Miten Cyanokitiä säilytetään

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektioapullossa, pahvirasiassa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "Käyt. viim." jälkeen.

Säilytä alle 25°C.

Polikliinisessä käytössä Cyanokit voidaan altistaa lyhyeksi ajaksi lämpötilan vaihteluille

- tavallisessa kuljetuksessa (15 vuorokautta 5°C - 40°C:n lämpötilassa)
- erämaakuljetuksessa (4 vuorokautta 5°C - 60°C:n lämpötilassa) ja
- jäätymis-/sulamisjaksoissa (15 vuorokautta -20°C - 40°C:n lämpötilassa).

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. "Käsittelyohjeet" tämän pakkausselosteen lopussa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cyanokit sisältää

- Vaikuttava aine on hydroksokobalamiini. Kukin injektiopullo sisältää 2,5 g hydroksokoobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.
- Muu aine on vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cyanokit infuusiokuiva-aine, liuosta varten, on tummanpunainen kiteinen jauhe, joka toimitetaan lasi-injektioapullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja muovikannella varustetulla alumiinikorkilla.

Kukin pakkaus sisältää kaksi injektiopulloa (kukin injektiopullo on pakattu pahvirasiaan), kaksi steriiliä siirtolaitetta, yhden steriilin laskimonsisäisen infuusiosarjan ja yhden steriilin lyhyen katettrin lapsille antoa varten.

Myyntiluvan haltija

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Valmistaja

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

Tai

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tai

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käsittelyohjeet

Syanidimyrkytyksen hoidon tulee kattaa hengitysteiden aukipysyvyyden välitön varmistus, riittävä happetus ja nesteytys, kardiovaskulaarinen tuki sekä kohtausten hallinta. Altistumisreitin mukaiset dekontaminaatioimenpiteet on huomioitava.

Cyanokit ei korvaa happihoitoa, eikä se saa viivästyttää edellä mainittujen toimenpiteiden aloittamista.

Syanidimyrkytystä ja sen laajuutta ei ensin usein tunnisteta. Yleisesti käytettävissä olevaa nopeaa syanidimyrkytyksen vahvistavaa verikoetta ei ole olemassa. Jos veren syaniditaso kuitenkin aiotaan määrittää, verinäytteen ottoa suositellaan ennen Cyanokit-hoidon aloittamista. Hoitopäätökset on tehtävä kliinisen historian ja/tai syanidimyrkytyksen merkkien ja oireiden perusteella. Jos syanidimyrkytyksestä on kliininen epäily, on erittäin suositeltavaa antaa Cyanokit-valmistetta viipymättä.

Cyanokit-valmisteen valmistelu

Kukin injektiopullo on saatetaan käyttövalmiiksi **100 ml:lla liuotinta** mukana toimitettua steriiliä siirtovälinettä käyttäen. Suositeltu liuotin on **natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneeste, liuos**. Vain jos natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneestettä ei ole käytettävissä, voidaan käyttää Lactated Ringer -liuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektioneestettä.

Liuos sekoitetaan heiluttelemalla tai kääntelemällä Cyanokit-injektiopulloa vähintään 30 sekuntia. Injektiopulloa ei saa ravistaa, sillä sen ravistaminen voi aiheuttaa liuoksen vahtoutumisen ja siten vaikeuttaa käyttövalmiuden tarkastamista. Koska käyttövalmiiksi saatettu liuos on tummanpunainen liuos, joitakin liukenemattomia hiukkasia ei ehkä nähdä. Pakkauksen sisältämää laskimonsisäistä infuusiosarjaa on tästä syystä käytettävä, sillä se sisältää asianmukaisen suodattimen. Tämä on esikäsiteltävä käyttövalmiilla liuksella. Toista tämä menettely tarvittaessa toiselle injektiopullolle.

Annostus

Aloitusannos

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 5 g (2 x 100 ml).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Paino kg	5	10	20	30	40	50	60
Aloitusannos: g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
ml	14	28	56	84	112	140	168

Seuraava annos

Myrkytyksen vaikeusasteesta ja kliinisestä vasteesta riippuen toinen annos voidaan antaa.

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 5 g (2 x 100 ml).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Enimmäisannos

Aikuiset: Suositeltu enimmäisannos on yhteensä 10 g.

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) suositeltu enimmäisannos on yhteensä 140 mg/kg, mutta enintään 10 g.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen näillä potilailla.

Antotapa

Cyanokitin aloitusannos annetaan 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Toisen annoksen infuusionopeus on 15 minuutista (erittäin instabiileilla potilailla) 2 tuntiin potilaan voinnista riippuen.

Cyanokit-valmisteen ja muiden tuotteiden samanaikainen anto

Cyanokit-valmistetta ei saa sekoittaa muiden liuottimien kuin natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneesteeseen, liuos, tai Lactated Ringer -liuoksen tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektioneesteeseen kanssa.

Koska fysikaalisia ja kemiallisia yhteensopimattomuuksia havaittiin useiden sellaisten valikoitujen lääkevalmisteiden kanssa, joita usein käytetään elvytysyrityksissä, näitä ja muita lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti hydroksokobalamiinin kanssa samalla laskimoyhteydellä.

Jos samanaikaisesti annetaan verituotteita (kokoveri, pakatut punasolut, verihiutalettiiviste ja tuorepakastettu plasma) ja hydroksokobalamiinia, on suositeltavaa käyttää erillistä laskimoyhteyttä (mieluiten vastakkaisissa raajoissa).

Yhdistäminen toiseen syanidin vastalääkkeeseen: Kemiallista yhteensopimattomuutta todettiin natriumtiosulfaatin ja natriumnitriitin kanssa. Kun toista syanidin vastalääkettä päätetään antaa Cyanokit-valmisteen kanssa, näitä lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen säilyvyys käytön aikana

Natriumkloridilla 9 mg/ml:llä (0,9%) käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 2 °C – 40 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla pidempiä kuin 6 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cyanokit 5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten hydroksokobalamiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cyanokit on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Cyanokitiä käytetään
3. Miten Cyanokitiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. miten Cyanokitiä säilytetään
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cyanokit on ja mihin sitä käytetään

Cyanokitin vaikuttava aine on hydroksokobalamiini.

Cyanokit on vastalääke tiedetyn tai epäillyn syanidimyrkytyksen hoitoon kaikenikäisillä.

Cyanokit on annettava yhdessä asianomaisten dekontaminaatio- ja tukitoimenpiteiden kanssa.

Syanidi on hyvin myrkyllinen kemikaali. Syanidimyrkytys voi aiheutua altistumisesta tulen aiheuttamalle savulle kotona ja teollisuudessa, syanidin hengittämisestä tai nielemisestä tai ihokosketuksesta syanidin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Cyanokitiä käytetään

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle,

- jos olet allerginen hydroksokobalamiinille tai B₁₂-vitamiinille. Heidän on huomioitava se ennen Cyanokit-hoidon antamista sinulle.
- että olet saanut Cyanokit-hoitoa, mikäli sinulle on tehtävä seuraavia:
 - veri- tai virtsanäytteiden otto. Cyanokit saattaa muuttaa näiden kokeiden tuloksia.
 - palovammojen arviointia. Cyanokit voi vaikuttaa arviointiin, koska se aiheuttaa ihon värjäytymistä punaiseksi.
 - hemodialyysi. Cyanokit voi johtaa hemodialyysilaitteiden sammumiseen niin kauan kunnes se on poistunut verestä (vähintään 5,5 – 6,5 vrk).
 - munuaistoiminnan seuranta: Cyanokit voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja virtsakivien muodostumista.

Muut lääkevalmisteet ja Cyanokit

Kerro lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäreille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle tarkoitettua yksityiskohtaista tietoa Cyanokitin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta annosta on tämän pakkausselosteen lopussa (ks. "Käsittelyohjeet").

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä annetaan ensiapuna. Sitä voidaan antaa raskauden ja imetyksen aikana.

Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos olit raskaana tai luulet olleesi raskaana Cyanokit-hoidon aikana.

Lääkärisi suosittelee sinulle imetyksen keskeyttämistä Cyanokit-hoidon jälkeen.

3. Miten Cyanokitiä käytetään

Lääkärisi tai hoitoalan ammattilainen antaa sinulle Cyanokitiä infuusiona laskimoon. Saatat tarvita yhden tai kaksi infuusiota.

Ensimmäinen Cyanokit-infuusio kestää 15 minuuttia. Aikuisilla alkuannos on 5 g. Lapsilla se on 70 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa enintään 5 g. Jos tarvitset toisen infuusion, se kestää 15 minuutista 2 tuntiin. Tämä riippuu myrkytyksen vaikeusasteesta. Suurin suositeltu kokonaisannos on 10 g aikuisilla ja 140 mg/kg lapsilla, maksimiannoksen ollessa enintään 10 g.

Lääkäreille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle tarkoitettua yksityiskohtaista tietoa Cyanokit-infuusion valmistamisesta ja annoksen määrittämisestä on tämän pakkausselosteen lopussa (ks. "Käsittelyohjeet").

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin): Allergia (yliherkkyys)

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos sinulla on seuraavia oireita tämän hoidon aikana tai jälkeen:

- turvotusta silmien ympärillä, huulissa, kielessä, kurkussa tai käsissä
- hengitysvaikeuksia, käheyttä, puhevaikeuksia
- ihon punotusta, nokkosihottumaa (urtikariaa) tai kutinaa.

Tällaiset haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia välitöntä hoitoa.

Sydän- ja verenpaineongelmat

- päänsäryn tai huimauksen kaltaiset oireet, sillä ne saattavat aiheutua verenpaineen kohoamisesta. Tätä verenpaineen kohoamista esiintyy erityisesti tämän hoidon loppuvaiheessa, ja se palautuu ennalleen yleensä useassa tunnissa.
- epäsäännöllinen sydämensyke
- kasvojen punoitus (punastuminen).

Syanidimyrkytyksen saaneilla potilailla on havaittu myös verenpaineen laskua ja nopeutunutta sydämensykeä.

Hengitys- ja rintaongelmat

- nestettä rinnassa (pleuraeffuusio)
- hengitysvaikeudet
- ahdas tunne kurkussa

- kurkun kuivuus
- painon tunne rinnassa.

Munuais- ja virtsatieongelmat

- munuaisvauriot, kuten äkillinen munuaisten toiminnan heikkeneminen ja virtsakivien muodostuminen
- virtsan värjäytyminen punaiseksi.

Kaikilla potilailla esiintyy virtsan värjäytymistä tummanpunaiseksi, joka on melko selvää kolmena ensimmäisenä annon jälkeisenä vuorokautena. Virtsan värjäytyminen voi kestää jopa 35 vuorokautta Cyanokitin annon jälkeen. Tällä tummanpunaiseksi värjäytymisellä ei ole mitään muita seurauksia elimistöllesi.

Maha-suolikanavan (ruoansulatuskanavan) ongelmat

- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ruoansulatusvaivat
- ripuli
- huonovointisuus (nausea)
- pahoinvointi (oksentelu)
- nielemisvaikeudet.

Silmäongelmat

- turvotus, ärsytys, punotus.

Ihoreaktiot

- useimmilla potilailla esiintyy ihon ja kehononteloiden sisäkalvojen (limakalvojen) ohimenevää värjäytymistä punaiseksi, mikä saattaa kestää enintään 15 vuorokautta Cyanokitin annon jälkeen.
- rakkuloiden kaltaiset leesiot iholla (rakkulaihottuma). Ne saattavat kestää useita viikkoja, ja niitä esiintyy pääasiassa kasvoissa ja kaulassa.
- tulehdus kehon osassa, johon lääkeinfuusio annettiin.

Muita haittavaikutuksia

- levottomuus
- muistiongelmat
- huimaus
- päänsärky
- nilkkojen turvotus
- muutokset tiettyjä valkosoluja (lymfosyytit) koskevien verikokeiden tuloksissa
- värjäytynyt plasma, joka voi aiheuttaa tiettyjen laboratorioparametrien tasojen keinotekoista kohoamista tai laskemista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Miten Cyanokitiä säilytetään

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa, pahvirasiassa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "Käyt. viim." jälkeen.

Säilytä alle 25°C.

Polikliinisessä käytössä Cyanokit voidaan altistaa lyhyeksi ajaksi lämpötilan vaihteluille

- tavallisessa kuljetuksessa (15 vuorokautta 5°C - 40°C:n lämpötilassa)
- erämaakuljetuksessa (4 vuorokautta 5°C - 60°C:n lämpötilassa) ja
- jäätymis-/sulamisjaksoissa (15 vuorokautta -20°C - 40°C:n lämpötilassa).

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. "Käsittelyohjeet" tämän pakkausselosteen lopussa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cyanokit sisältää

- Vaikuttava aine on hydroksokobalamiini. Injektiopullo sisältää 5 g hydroksokobalamiinia. Kun infuusiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi 200 ml:lla liuotinta, yksi millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg hydroksokobalamiinia.
- Muu aine on vetykloridihappo (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cyanokit infuusiokuiva-aine, liuosta varten, on tummanpunainen kiteinen jauhe, joka toimitetaan lasi-injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja muovikannella varustetulla alumiinikorkilla.

Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon pahvirasiaan pakattuna, yhden steriilin siirtolaitteen, yhden steriilin laskimonsisäisen infuusiosarjan ja yhden steriilin lyhyen katetrin lapsille antoa varten.

Myyntiluvan haltija

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Valmistaja

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

Tai

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgia

Tai

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Ranska

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käsittelyohjeet

Syanidimyrkytyksen hoidon tulee kattaa hengitysteiden aukipysyvyyden välitön varmistus, riittävä happetus ja nesteytys, kardiovaskulaarinen tuki sekä kohtausten hallinta. Altistumisreitin mukaiset dekontaminaatiotoimenpiteet on huomioitava.

Cyanokit ei korvaa happihoitoa, eikä se saa viivästyttää edellä mainittujen toimenpiteiden aloittamista.

Syanidimyrkytystä ja sen laajuutta ei ensin usein tunnisteta. Yleisesti käytettävissä olevaa nopeaa syanidimyrkytyksen vahvistavaa verikoetta ei ole olemassa. Jos veren syaniditaso kuitenkin aiotaan määrittää, verinäytteen ottoa suositellaan ennen Cyanokit-hoidon aloittamista. Hoitopäätökset on tehtävä kliinisen historian ja/tai syanidimyrkytyksen merkkien ja oireiden perusteella. Jos syanidimyrkytyksestä on kliininen epäily, on erittäin suositeltavaa antaa Cyanokit-valmistetta viipymättä.

Cyanokit-valmisteen valmistelu

Injektiopullo on saatetaan käyttövalmiiksi **200 ml:lla liuotinta** mukana toimitettua steriiliä siirtovälinettä käyttäen. Suositeltu liuotin on **natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneste, liuos**. Vain jos natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektionestettä ei ole käytettävissä, voidaan käyttää Lactated Ringer -liuosta tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektionestettä.

Liuos sekoitetaan heiluttelemalla tai kääntelemällä Cyanokit-injektiopulloa vähintään 1 minuuttia. Injektiopulloa ei saa ravistaa, sillä sen ravistaminen voi aiheuttaa liuoksen vaahtoutumisen ja siten vaikeuttaa käyttövalmiuden tarkastamista. Koska käyttövalmiiksi saatettu liuos on tummanpunainen liuos, joitakin liukenemattomia hiukkasia ei ehkä nähdä. Pakkauksen sisältämää laskimonsisäistä infuusiosarjaa on tästä syystä käytettävä, sillä se sisältää asianmukaisen suodattimen. Tämä on esikäsiteltävä käyttövalmiilla liuksella.

Annostus

Aloitusannos

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 5 g (200 ml, käyttövalmiin liuoksen täysi tilavuus).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen aloitusannos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Paino kg	5	10	20	30	40	50	60
Aloitusannos: g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
ml	14	28	56	84	112	140	168

Seuraava annos

Myrkytyksen vaikeusasteesta ja kliinisestä vasteesta riippuen toinen annos voidaan antaa.

Aikuiset: Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 5 g (200 ml, käyttövalmiin liuoksen täysi tilavuus).

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) Cyanokit-valmisteen seuraava annos on 70 mg/paino kg, mutta enintään 5 g.

Enimmäisannos

Aikuiset: Suositeltu enimmäisannos on yhteensä 10 g.

Pediatriset potilaat: Lapsilla ja nuorilla (0-18-vuotiaat) suositeltu enimmäisannos on yhteensä 140 mg/kg, mutta enintään 10 g.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen näillä potilailla.

Antotapa

Cyanokitin aloitusannos annetaan 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Toisen annoksen infuusionopeus on 15 minuutista (erittäin instabiileilla potilailla) 2 tuntiin potilaan voinnista riippuen.

Cyanokit-valmisteen ja muiden tuotteiden samanaikainen anto

Cyanokit-valmistetta ei saa sekoittaa muiden liuottimien kuin natriumkloridi 9 mg/ml (0,9%) injektioneesten, liuos, tai Lactated Ringer -liuoksen tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektioneesten kanssa.

Koska fysikaalisia ja kemiallisia yhteensopimattomuuksia havaittiin useiden sellaisten valikoitujen lääkevalmisteiden kanssa, joita usein käytetään elvytysyrityksissä, näitä ja muita lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti hydroksokobalamiinin kanssa samalla laskimoyhteydellä.

Jos samanaikaisesti annetaan verituotteita (kokoveri, pakatut punasolut, verihiutalettiiviste ja tuorepakastettu plasma) ja hydroksokobalamiinia, on suositeltavaa käyttää erillistä laskimoyhteyttä (mieluiten vastakkaisissa raajoissa).

Yhdistäminen toiseen syanidin vastalääkkeeseen: Kemiallista yhteensopimattomuutta todettiin natriumtiosulfaatin ja natriumnitriitin kanssa. Kun toista syanidin vastalääkettä päätetään antaa Cyanokit-valmisteen kanssa, näitä lääkevalmisteita ei saa antaa samanaikaisesti samalla laskimoyhteydellä.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen säilyvyys käytön aikana

Natriumkloridilla 9 mg/ml:llä (0,9%) käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 2 °C – 40 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla pidempiä kuin 6 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.