

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 2,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 2,5 g hydroksokobalamin.
Etter rekonstituering med 100 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Mørkerødt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av kjent eller mistenkt cyanidforgiftning i alle aldersgrupper.

Cyanokit skal administreres samtidig med adekvat dekontaminering og støttebehandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Voksne: Startdosen av Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er startdosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

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

Videre dosering

Avhengig av alvorlighetsgraden av forgiftningen og den kliniske responsen (se pkt. 4.4) kan en andre dose gis.

Voksne: Den andre dosen av Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er den andre dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

Maksimaldose

Voksne: Anbefalt total maksimaldose er 10 g.

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er anbefalt total maksimaldose 140 mg/kg, maksimalt 10 g.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Cyanokit administreres kun som akuttbehandling i en livstruende situasjon. Derfor er en dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon, selv om sikkerheten og effekten av hydroksokobalamin ikke har blitt undersøkt hos disse pasienter.

Administrasjonsmåte

Første dose Cyanokit skal gis som intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter.

Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for den andre dosen variere fra 15 minutter (for ekstremt ustabile pasienter) til 2 timer.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Ingen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen.

Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke starten på tiltakene ovenfor.

Tilstedeværelsen og graden av cyanidforgiftning er ofte ikke kjent i utgangspunktet. Det finnes ingen lett tilgjengelig og rask blodprøve som kan bekrefte cyanidforgiftning. Behandlingsbeslutningene må tas på grunnlag av anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning.

Cyanidforgiftning kan skyldes eksponering for røyk fra ild i et lukket rom, inhalasjon, svelging eller hudeksponering. Kilder til cyanidforgiftning inkluderer hydrogencyanid (blåsyre) og dets salter, cyanogener, inkludert cyanogene planter, alifatisk nitriler eller forlenget eksponering for natriumnitroprussid.

Tegn og symptomer på cyanidforgiftning

Vanlige tegn og symptomer på cyanidforgiftning inkluderer: kvalme, oppkast, hodepine, endret mental status (for eksempel forvirring, desorientering), tetthet i brystet, dyspné, takypné, eller hyperpné (tidlig i forløpet), bradypné eller apné (seint i forløpet), hypertensjon (tidlig i forløpet) eller hypotensjon (seint i forløpet), kardiovaskulær kollaps, kramper eller koma, mydriasis og plasmalaktatkonsentrasjon >8 mmol/l.

I katastrofesituasjoner slik som terrorisme eller kjemisk katastrofe kan panikksymptomer som inkluderer takypné og oppkast etterligne tidlige tegn på cyanidforgiftning. Endret mental status (forvirring og desorientering) og/eller mydriasis indikerer reell cyanidforgiftning.

Røykinhalasjon

Nødvendigvis har ikke alle pasienter med røykforgiftning en cyanidforgiftning. Brannskader, traume eller eksponering for andre giftige substanser kan forverre det kliniske bildet. Før Cyanokit gis anbefales det derfor å sjekke aktuelle pasienter for tilstedeværelsen av følgende faktorer:

- Eksponering for røyk i et lukket område
- Sot rundt munn, nese og/eller orofarynx
- Endret mental status

I en slik situasjon er hypotensjon og/eller plasmalaktatkonsentrasjon ≥ 10 mmol/l (høyere enn den som er nevnt under tegn og symptomer, fordi kullstoffgiftning bidrar til metabolsk acidose) viktige indikasjoner på cyanidforgiftning. Dersom tegnene som er nevnt over er til stede må behandling med Cyanokit ikke forsinkes ved først å måle laktatkonsentrasjonen i plasma.

Overfølsomhetsreaksjoner

En nytte-risikovurdering, med hensyn til overfølsomhet for hydroksokobalamin eller vitamin B₁₂, må gjøres før Cyanokit gis da overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter som får hydroksokobalamin (se pkt. 4.8)

Nyresykdommer

Oksalatkrystaller har vært observert i urinen hos friske frivillige som har fått hydroksokobalamin. Tilfeller av akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon og kalsiumoksalatkrystaller i urin har vært rapportert hos pasienter behandlet med hydroksokobalamin etter kjent eller mistenkt cyanidforgiftning. I noen situasjoner var det nødvendig med hemodialyse for å oppnå rekonvalesens (se pkt. 4.8).

Derfor, som en forholdsregel, etter at Cyanokit er gitt, skal regelmessig overvåking av nyrefunksjonen (inkludert blodureanitrogen og serumkreatinin) utføres til 7 dager etter at legemidlet er startet.

Økning av blodtrykket

Forbigående, vanligvis asymptomatisk, blodtrykksøkning kan forekomme hos pasienter som får hydroksokobalamin. Størst økning i blodtrykk ble observert mot slutten av en infusjon (se pkt. 4.8).

Effekt på cyanidmålinger i blodet

Hydroksokobalamin vil senke cyanidkonsentrasjonen i blodet. Å dokumentere cyanidforgiftning kan være nyttig, men bestemmelse av cyanidkonsentrasjonen i blodet er ikke nødvendig og må aldri forsinke behandlingen med hydroksokobalamin. Hvis det planlegges å måle cyanidnivået i blodet anbefales blodprøvetaking før man starter behandlingen med Cyanokit.

Påvirkning av brannskadevurderingen

På grunn av sin dype rødfarge kan hydroksokobalamin gi en rød hudfarge, og kan derfor påvirke vurderingen av brannskader. Hudlesjoner, ødem og smerter er tydelige tegn på brannskader.

Påvirkning av laboratorieprøver

På grunn av sin dype rødfarge har hydroksokobalamin et potensiale til å påvirke bestemmelsen av laboratorieparametrene (for eksempel klinisk kjemi, hematologi, koagulasjon og urinparametere). *In vitro*-tester viser at påvirkningens grad og varighet avhenger av mange faktorer, for eksempel dosen av hydroksokobalamin, stoffet som skal analyseres og konsentrasjonen av det, metodologi, måleapparat, konsentrasjoner av kobalamin-(III) induserende cyanokobalamin og til dels tiden mellom prøvetaking og måling.

Følgende tabell, basert på *in vitro*-studier og farmakokinetiske data fra friske frivillige, beskriver påvirkning av laborietester som kan sees etter en 5 g dose hydroksokobalamin. Etter en dose på 10 g kan denne forventes å vare opp til 24 timer lengre. Grad og varighet av denne påvirkningen hos cyanidforgiftede pasienter kan variere med alvorlighetsgraden av forgiftningen. Forsiktighet er påkrevd ved rapportering og tolkning av laboratorieresultater siden resultatene kan variere betydelig mellom måleapparatene.

Observerte *in vitro*-påvirkninger av hydroksokobalamin på laboratorietester

Laboratorieparameter	Ingen påvirkning observert	Kunstig økt*	Kunstig senket*	Uforutsigbart***	Varighet av påvirkningen etter en dose på 5 g
Klinisk kjemi	Kalsium Natrium Kalium Klorid Urea Gammaglutamyl transferase (GGT)	Kreatinin Total og konjugert bilirubin** Triglyserider Kolesterol Totalprotein Glukose Albumin Alkalisk fosfatase	Alanin-aminotransferase (ALAT) Amylase	Fosfat Urinsyre Aspartat-aminotransferase (ASAT) Kreatinkinase (CK) Kreatinkinase-isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenase (LDH)	24 timer, bortsett fra bilirubin (opp til 4 dager)
Hematologi	Erytrocytter Hematokritt Gjennomsnittlig cellevolum (MCV) Leukocytt Lymfocytter Monocytt Eosinofile Nøytrofile Blodplater	Hemoglobin (Hb) Gjennomsnittlig cellehemoglobin (MCH) Gjennomsnittlig cellehemoglobin-konsentrasjon (MCHC)			12-16 timer
Koagulering				Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) Protrombintid (PT), Quick eller INR	24 timer

* $\geq 10\%$ påvirkning observert med minst ett måleapparat

** Kunstig redusert med diazo-metoden

*** Inkonsekvante resultater

Benyttede måleapparater: 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)

Hydroksokobalamin kan påvirke alle kolorimetriske urinparametere. Effekten på disse testene varer vanligvis 48 timer etter en 5 g dose, men kan vedvare i lengre tid. Forsiktighet er nødvendig ved tolkning av svar på kolorimetriske urinprøver så lenge kromaturi foreligger.

Interferens med hemodialyse

På grunn av hydroksokobalamins dype rødfarge kan det føre til at hemodialysemaskiner stanser på grunn av at det feilaktig registreres "blodlekkasje". Det bør tas hensyn til dette før hemodialyse startes hos pasienter som behandles med hydroksokobalamin.

Bruk sammen med andre cyanidantidoter

Sikkerheten ved å gi andre cyanidantidoter sammen med Cyanokit er ikke undersøkt (se pkt. 6.2) Ved en beslutning om å gi en annen cyanidantidot sammen med Cyanokit må disse legemidlene ikke gis samtidig i samme intravenøse inngang (se pkt. 6.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist teratogene effekter etter daglig eksponering gjennom hele organogenesen (se pkt. 5.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av hydroksokobalamin hos gravide kvinner, og risikoen for mennesker er ukjent.

Men tas det hensyn til:

- at det ikke må administreres mer enn to injeksjoner hydroksokobalamin,
- den potensielt livstruende tilstanden,
- mangel på alternativ behandling,

kan hydroksokobalamin gis til gravide kvinner.

I tilfeller med kjent graviditet på tidspunktet for behandlingen med Cyanokit, eller i tilfeller der man blir klar over graviditeten etter behandlingen med Cyanokit, må helsepersonellet straks rapportere eksponeringen under graviditet til innehaveren av markedsføringstillatelsen og/eller helsemyndighetene og følge opp graviditeten og resultatet nøye.

Amming

Siden hydroksokobalamin brukes i potensielt livstruende situasjoner er amming ingen kontraindikasjon. På grunn av at det mangler data for spedbarn som ammes, anbefales det å avbryte ammingen når man har fått Cyanokit.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 347 personer er behandlet med hydroksokobalamin i kliniske studier. 245 av disse pasientene var mistenkt for cyanideksponering da hydroksokobalaminet ble gitt. De resterende 102 var friske frivillige som ikke var eksponert for cyanid da de ble gitt hydroksokobalamin.

Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i sammenheng med bruk av Cyanokit. Imidlertid foreligger det begrenset med tilgjengelige data, så det er ikke mulig å angi noen frekvensanslag.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nedgang i prosentandelen lymfocytter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner inkludert angioneurotisk ødem, hudutslett, urticaria og kløe.

Psykiatriske lidelser

Rastløshet.

Nevrologiske sykdommer

Hukommelsessvikt; svimmelhet.

Øyesykdommer

Hevelse, irritasjon, rødhet.

Hjertesykdommer

Ventrikulære ekstrasystoler. Økning i hjerterefrekvensen ble observert hos cyanidforgiftede pasienter.

Karsykdommer

Forbigående økning i blodtrykket som vanligvis går over etter noen timer; hetetokter. Nedgang i blodtrykket ble observert hos cyanidforgiftede pasienter.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Pleuraeffusjon, dyspné, tetthet i halsen, tørr hals, ubehag i brystet.

Gastrointestinale sykdommer

Abdominalt ubehag, dyspepsi, diaré, oppkast, kvalme og svelgbesvær.

Hud- og underhudssykdommer

Reversibel rødfarging av hud og slimhinner: de fleste pasienter vil oppleve dette i opptil 15 dager etter at Cyanokit er gitt.

Pustulære utslett med varighet i flere uker, først og fremst på hode og hals.

Sykdommer i nyre og urinveier

- Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon, forekomst av kalsiumoksalatkrystaller i urin (se pkt. 4.4).
- Kromaturi: alle pasienter vil få en rødfarging av urinen som er nokså markert i løpet av de tre første dagene etter administrasjonen. Fargen i urinen kan vedvare opp til 35 dager etter at Cyanokit er gitt. (se pkt. 4.4).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Hodepine; reaksjoner på injeksjonsstedet; perifere ødemer.

Undersøkelser

Cyanokit kan forårsake rød misfarging av plasma som igjen kan gi kunstig økning eller reduksjon av nivået for visse laboratorieparametre (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Begrensede data om barn (0 til 18 år gamle) som er behandlet med hydroksokobalamin viste ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen til hydroksokobalamin mellom voksne og barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser så høye som 15 g er blitt gitt uten at det er rapportert spesifikke doserelaterte bivirkninger. Ved overdose, rettes behandlingen mot behandling av symptomene. Hemodialyse kan være effektivt i slike situasjoner, men er bare indisert ved betydelig hydroksokobalaminrelatert toksisitet. Hydroksokobalamin kan midlertidig virke forstyrrende på funksjonen til hemodialysemaskiner på grunn av dets dype rødfarge (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB33

Virkningsmekanisme:

Virkingen av hydroksokobalamin i behandlingen av cyanidforgiftning er basert på dens evne til tett binding av cyanidioner. For å forme cyanokobalamin binder hvert hydroksokobalaminmolekyl ett cyanidion ved å erstatte hydroksyliganden som er koblet til det trivalente koboltionet. Cyanokobalamin er et stabilt, ikke-giftig stoff som skilles ut i urinen.

Effekt

Av etiske grunner er det ikke gjort noen kontrollerte forsøk på effektiviteten hos mennesker.

- Dyrefarmakologi

Effektiviteten av hydroksokobalamin ble undersøkt i en kontrollert studie med cyanidforgiftede voksne hunder. Hundene ble forgiftet med en dødelig dose kaliumcyanid intravenøst. Hundene fikk deretter natriumklorid 9 mg/ml, 75 mg/kg eller 150 mg/kg hydroksokobalamin, gitt intravenøst over 7,5 minutter. Dosene på henholdsvis 75 mg/kg og 150 mg/kg er omtrent ekvivalente til henholdsvis 5 g og 10 g hydroksokobalamin til mennesker. Disse dosene er ikke bare basert på kroppsvekt, men også på basis av C_{max} for hydroksokobalamin [total kobalamin- (III), se pkt. 5.2].

Overlevelse etter 4 timer og 14 dager var signifikant bedre i 75 mg/kg og 150 mg/kg hydroksokobalamingruppene sammenlignet med hunder som bare fikk natriumklorid 9 mg/ml:

Overlevelse hos cyanidforgiftede hunder

Parameter	Behandling:		
	Natriumklorid 9 mg/ml (N=17)	Hydroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Overlevelse etter 4 timer, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Overlevelse etter 14 dager, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologi viste hjernelesjoner forenlige med cyanidindusert hypoksi. Insidensen av hjerneskader var markert lavere hos hunder som hadde fått hydroksokobalamin 150 mg/kg sammenlignet med hunder som hadde fått 75 mg/kg hydroksokobalamin eller bare natriumklorid 9 mg/ml.

Rask og fullstendig gjenopprettelse av hemodynamikken, og deretter blodgasser, pH og laktat etter cyanidforgiftningen, var mest sannsynlig årsaken til et bedre utfall hos dyrene som var behandlet med hydroksokobalamin. Ved avsluttet infusjon var cyanidkonsentrasjonen i blodet redusert fra omtrent 120 nmol/ml til 30-40 nmol/ml hos hunder som fikk hydroksokobalamin sammenlignet med 70 nmol/ml hos de som fikk bare natriumklorid 9 mg/ml.

- Cyanidforgiftede pasienter

Totalt 245 pasienter med kjent eller mistenkt cyanidforgiftning ble inkludert i kliniske studier for å undersøke effekten av hydroksokobalamin som antidot. Hos de 213 pasientene hvor utfallet er kjent var overlevelsen 58 %. Av de 89 pasientene som døde hadde 63 hjertestans da de ble funnet, og dette kan tyde på at mange av disse høyst sannsynlig hadde fått irreversibel hjerneskada før hydroksokobalamin ble gitt. Av 144 pasienter som ikke hadde hjertestans i utgangspunktet, og hvor utfallet er kjent, overlevde 118 (82 %). Dessuten overlevde 21 (62 %), av 34 pasienter som hadde kjent cyanidkonsentrasjon over letal terskel ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), etter behandling med hydroksokobalamin. Behandling med hydroksokobalamin førte til normalisering av blodtrykket (systolisk blodtrykk $> 90 \text{ mmHg}$) hos 17 av 21 pasienter (81 %) som hadde lavt blodtrykk (systolisk blodtrykk > 0 og $\leq 90 \text{ mmHg}$) etter cyanideksponering. Nevrologisk vurdering over tid var utført på 96 pasienter, av de 171 pasientene som hadde nevrologiske symptomer forut for hydroksokobalaminbehandling, og det var bedring eller fullstendig restitusjon hos 51 (53 %) av pasientene som fikk hydroksokobalamin.

- Eldre

Omtrent 50 kjente eller mistenkte cyanidofre, som var 65 år eller eldre, har fått hydroksokobalamin i kliniske studier. Hydroksokobalamin var generelt like effektivt hos disse pasientene som hos yngre pasienter.

- Pediatrik populasjon

Dokumentasjon av effekt er tilgjengelig for 54 barn. Gjennomsnittlig alder på barna var omtrent seks år og gjennomsnittlig hydroksokobalamin-dose omtrent 120 mg/kg kroppsvekt. Overlevelsesraten på 41 % var svært avhengig av den kliniske situasjonen. Av de 20 barna som ikke hadde hjertestans i utgangspunktet, var det 18 (90 %) som overlevde, 4 av dem hadde sekvele. Hydroksokobalamin var generelt like effektivt hos barn som hos voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon av Cyanokit vil en signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske forbindelser med lav molekylvekt føre til at det dannes forskjellige kobalamin-(III) komplekser ved erstatning av hydroksyliganden. Kobalamin-(III)ene som dannes har lav molekylvekt, og inkluderer hydroksokobalamin. De kalles frie kobalamin-(III)er, og summen av frie og proteinbundne kobalaminer kalles totale kobalaminer (III). For å danne et bilde av eksponeringen fra summen av alle derivater, ble farmakokinetikken til kobalaminer-(III) i stedet for hydroksokobalamin studert. Dette medførte et behov for konsentrasjonsenheten $\mu\text{g eq/ml}$ (dvs. kobalamin-(III)-enhet uten spesifikk ligand)

Dose-proporsjonal farmakokinetikk ble fulgt etter intravenøs administrasjon av en enkelt dose på 2,5 til 10 g Cyanokit til friske frivillige. Gjennomsnittlige frie og totale kobalaminer-(III) C_{max} verdier på henholdsvis 113 og 579 $\mu\text{g eq/ml}$ ble funnet etter en dose på 5 g Cyanokit (anbefalt startdose). På liknende måte ga en dose på 10 g Cyanokit gjennomsnittlige frie og totale kobalaminer-(III) C_{max} verdier på henholdsvis 197 og 995 $\mu\text{g eq/ml}$. Ved 5 og 10 g dosenivå var gjennomsnittlig halveringstid for frie og totale kobalaminer-(III) omtrent 26 til 31 timer.

Gjennomsnittlig total mengde av kobalaminer-(III) utskilt i urinen i en samleperiode på 72 timer var omtrent 60 % av en 5 g dose, og omtrent 50 % av en 10 g dose Cyanokit. Totalt var urinutskillelsen beregnet til å være minst 60 til 70 % av gitt dose. Mesteparten av urinutskillelsen skjedde i de første 24 timene, men rødfarget urin ble observert i opptil 35 dager etter intravenøs infusjon.

Det var ingen større forskjeller mellom menn og kvinner, etter justering for kroppsvekt, når det gjaldt farmakokinetiske parametere i plasma og urin av frie og totale kobalaminer-(III) etter administrasjon av 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos cyanidforgiftede pasienter er det forventet at hydroksokobalamin binder seg til cyanid og danner cyanokobalamin som skilles ut via urinen. Farmakokinetikken til totale kobalaminer-(III) hos denne populasjonen kan bli påvirket av kroppens cyanidbelastning, ettersom cyanokobalamin er rapportert å ha en halveringstid 2-3 ganger lavere enn totale kobalaminer-(III) hos friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hydroksokobalamin viste hemodynamiske effekter (økt gjennomsnittlig arterielt blodtrykk og total perifer motstand, nedsatt minuttvolum) hos kaniner under narkose. Dette relateres til at hydroksokobalamin kan utskille nitrogenoksid.

Det ble ikke identifisert noen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet. Lever og nyre ble funnet å være de viktigste målorganene. Funnene ble imidlertid bare observert ved eksponeringsnivåer tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer begrenset klinisk relevans. I hovedsak var funnene av leverfibrose hos hunder etter administrasjon av hydroksokobalamin i 4 uker ved 300 mg/kg. Det er lite sannsynlig at dette funnet har relevans for mennesker siden det ikke ble rapportert i korttidsstudier med hydroksokobalamin.

Det ble observert utviklingstoksisitet, herunder teratogenitet, hos rotter og kaniner i doseringsnivåer på 150 mg/kg og høyere, administrert daglig gjennom hele organogenesen. Dosen på 150 mg/kg svarer omtrent til maksimal anbefalt dosering til mennesker.

Det er ingen data tilgjengelig på mannlig eller kvinnelig fertilitet, heller ikke på peri- og postnatal utvikling. Hydroksokobalamin er ikke vurdert med hensyn til karsinogen påvirkning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Fysisk inkompatibilitet (partikkeldannelse) ble observert når rekonstituert oppløsning av hydroksokobalamin ble blandet med følgende legemidler: Diazepam, dobutamid, dopamin, fentanyl, nitroglyserin, pentobarbital, natriumfenytoin, propofol og tiopental.

Kjemisk uforlikelighet ble observert med blanding av rekonstituert oppløsning med hydroksokobalamin og følgende legemidler: epinefrin, lidokain hydroklorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, suksinylkolinklorid, amiodaronhydroklorid, natriumbikarbonat, natriumtiosulfat, natriumnitritt, og er rapportert med askorbinsyre.

Derfor må disse og andre legemidler ikke gis samtidig gjennom samme intravenøse inngang som hydroksokobalamin.

Samtidig administrasjon av hydroksokobalamin og blodprodukter (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) gjennom samme intravenøse inngang er ikke anbefalt.

6.3 Holdbarhet

3 år.

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer ved vanlig transport (15 dager utsatt for temperatur fra 5 °C til 40 °C), transport i ørkenen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 60 °C) og frysing/opptining sekvenser (15 dager eksponert for temperaturer fra -20 °C til 40 °C). Dersom disse midlertidige betingelsene overskrides, skal produktet kasseres.

Ved en temperatur på mellom 2 °C og 40 °C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet til den rekonstituerte oppløsningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) 6 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Et type II fargeløst 250 ml hetteglass, lukket med bromobutylgummipropp og et aluminiumslokk med plastlokk over.

Hver pakning inneholder to hetteglass (hvert hetteglass er pakket i en pappeske), to sterile overføringskanyler, et sterilt intravenøst infusjonssett og et sterilt, kort kateter for administrasjon til barn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 100 ml væske, og den medfølgende sterile overføringskanylen skal brukes. Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning er den anbefalte tilsetning. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes.

Vend og snu Cyanokit-hetteglasset i minst 30 sekunder for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting av glasset kan føre til skumdannelse som gjør det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at noen uoppløste partikler ikke sees. Det medfølgende, intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen. Gjenta prosedyren om nødvendig med det andre hetteglasset.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. november 2007

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hetteglasset inneholder 5 g hydroksokobalamin.

Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Mørkerødt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av kjent eller mistenkt cyanidforgiftning i alle aldersgrupper.

Cyanokit skal administreres samtidig med adekvat dekontaminering og støttebehandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Voksne: Startdosen av Cyanokit er 5 g (200 ml, komplett volum rekonstituert oppløsning).

Pediatrisk populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er startdosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

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

Videre dosering

Avhengig av alvorlighetsgraden av forgiftningen og den kliniske responsen (se pkt. 4.4) kan en andre dose gis.

Voksne: Den andre dosen av Cyanokit er 5 g (200 ml, komplett volum rekonstituert oppløsning).

Pediatrisk populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er den andre dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

Maksimaldose

Voksne: Anbefalt total maksimaldose er 10 g.

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er anbefalt total maksimaldose 140 mg/kg, maksimalt 10 g.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Cyanokit administreres kun som akuttbehandling i en livstruende situasjon. Derfor er en dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon, selv om sikkerheten og effekten av hydroksokobalamin ikke har blitt undersøkt hos disse pasienter.

Administrasjonsmåte

Første dose Cyanokit skal gis som intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter.

Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for den andre dosen variere fra 15 minutter (for ekstremt ustabile pasienter) til 2 timer.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Ingen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen.

Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke starten på tiltakene ovenfor.

Tilstedeværelsen og graden av cyanidforgiftning er ofte ikke kjent i utgangspunktet. Det finnes ingen lett tilgjengelig og rask blodprøve som kan bekrefte cyanidforgiftning. Behandlingsbeslutningene må tas på grunnlag av anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning.

Cyanidforgiftning kan skyldes eksponering for røyk fra ild i et lukket rom, inhalasjon, svelging eller hudeksponering. Kilder til cyanidforgiftning inkluderer hydrogencyanid (blåsyre) og dets salter, cyanogener, inkludert cyanogene planter, alifatisk nitriler eller forlenget eksponering for natriumnitroprussid.

Tegn og symptomer på cyanidforgiftning

Vanlige tegn og symptomer på cyanidforgiftning inkluderer: kvalme, oppkast, hodepine, endret mental status (for eksempel forvirring, desorientering), tetthet i brystet, dyspné, takypné, eller hyperpné (tidlig i forløpet), bradypné eller apné (seint i forløpet), hypertensjon (tidlig i forløpet) eller hypotensjon (seint i forløpet), kardiovaskulær kollaps, kramper eller koma, mydriasis og plasmalaktatkonsentrasjon >8 mmol/l.

I katastrofesituasjoner slik som terrorisme eller kjemisk katastrofe kan panikksymptomer som inkluderer takypné og oppkast etterligne tidlige tegn på cyanidforgiftning. Endret mental status (forvirring og desorientering) og/eller mydriasis indikerer reell cyanidforgiftning.

Røykinhalasjon

Nødvendigvis har ikke alle pasienter med røykforgiftning en cyanidforgiftning. Brannskader, traume eller eksponering for andre giftige substanser kan forverre det kliniske bildet. Før Cyanokit gis anbefales det derfor å sjekke aktuelle pasienter for tilstedeværelsen av følgende faktorer:

- Eksponering for røyk i et lukket område
- Sot rundt munn, nese og/eller orofarynx
- Endret mental status

I en slik situasjon er hypotensjon og/eller plasmalaktatkonsentrasjon ≥ 10 mmol/l (høyere enn den som er nevnt under tegn og symptomer, fordi kullosforgiftning bidrar til metabolsk acidose) viktige indikasjoner på cyanidforgiftning. Dersom tegnene som er nevnt over er til stede må behandling med Cyanokit ikke forsinkes ved først å måle laktatkonsentrasjonen i plasma.

Overfølsomhetsreaksjoner

En nytte-risikovurdering, med hensyn til overfølsomhet for hydroksokobalamin eller vitamin B₁₂, må gjøres før Cyanokit gis da overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter som får hydroksokobalamin (se pkt. 4.8)

Nyresykdommer

Oksalatkrystaller har vært observert i urinen hos friske frivillige som har fått hydroksokobalamin. Tilfeller av akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon og kalsiumoksalatkrystaller i urin har vært rapportert hos pasienter behandlet med hydroksokobalamin etter kjent eller mistenkt cyanidforgiftning. I noen situasjoner var det nødvendig med hemodialyse for å oppnå rekonvalesens (se pkt. 4.8).

Derfor, som en forholdsregel, etter at Cyanokit er gitt, skal regelmessig overvåking av nyrefunksjonen (inkludert blodureanitrogen og serumkreatinin) utføres til 7 dager etter at legemidlet er startet.

Økning av blodtrykket

Forbigående, vanligvis asymptomatisk, blodtrykksøkning kan forekomme hos pasienter som får hydroksokobalamin. Størst økning i blodtrykk ble observert mot slutten av en infusjon (se pkt. 4.8).

Effekt på cyanidmålinger i blodet

Hydroksokobalamin vil senke cyanidkonsentrasjonen i blodet. Å dokumentere cyanidforgiftning kan være nyttig, men bestemmelse av cyanidkonsentrasjonen i blodet er ikke nødvendig og må aldri forsinke behandlingen med hydroksokobalamin. Hvis det planlegges å måle cyanidnivået i blodet anbefales blodprøvetaking før man starter behandlingen med Cyanokit.

Påvirkning av brannskadevurderingen

På grunn av sin dype rødfarge kan hydroksokobalamin gi en rød hudfarge, og kan derfor påvirke vurderingen av brannskader. Hudlesjoner, ødem og smerter er tydelige tegn på brannskader.

Påvirkning av laboratorieprøver

På grunn av sin dype rødfarge har hydroksokobalamin et potensiale til å påvirke bestemmelsen av laboratorieparametere (for eksempel klinisk kjemi, hematologi, koagulasjon og urinparametere). *In vitro*-tester viser at påvirkningens grad og varighet avhenger av mange faktorer, for eksempel dosen av hydroksokobalamin, stoffet som skal analyseres og konsentrasjonen av det, metodologi, måleapparat, konsentrasjoner av kobalamin-(III) induserende cyanokobalamin og til dels tiden mellom prøvetaking og måling.

Følgende tabell, basert på *in vitro*-studier og farmakokinetiske data fra friske frivillige, beskriver påvirkning av laborietester som kan sees etter en 5 g dose hydroksokobalamin. Etter en dose på 10 g kan denne forventes å vare opp til 24 timer lengre. Grad og varighet av denne påvirkningen hos cyanidforgiftede pasienter kan variere med alvorlighetsgraden av forgiftningen. Forsiktighet er påkrevd ved rapportering og tolkning av laboratorieresultater siden resultatene kan variere betydelig mellom måleapparatene.

Observerte *in vitro*-påvirkninger av hydroksokobalamin på laboratorietester

Laboratorieparameter	Ingen påvirkning observert	Kunstig økt*	Kunstig senket*	Uforutsigbart***	Varighet av påvirkningen etter en dose på 5 g
Klinisk kjemi	Kalsium Natrium Kalium Klorid Urea Gammaglutamyl transferase (GGT)	Kreatinin Total og konjugert bilirubin** Triglyserider Kolesterol Totalprotein Glukose Albumin Alkalisk fosfatase	Alanin-aminotransferase (ALAT) Amylase	Fosfat Urinsyre Aspartat-aminotransferase (ASAT) Kreatinkinase (CK) Kreatinkinase-isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenase (LDH)	24 timer, bortsett fra bilirubin (opp til 4 dager)
Hematologi	Erytrocytter Hematokritt Gjennomsnittlig cellevolum (MCV) Leukocytt Lymfocytter Monocytt Eosinofile Nøytrofile Blodplater	Hemoglobin (Hb) Gjennomsnittlig cellehemoglobin (MCH) Gjennomsnittlig cellehemoglobin-konsentrasjon (MCHC)			12-16 timer
Koagulering				Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) Protrombintid (PT), Quick eller INR	24 timer

* $\geq 10\%$ påvirkning observert med minst ett måleapparat

** Kunstig redusert med diazo-metoden

*** Inkonsekvante resultater

Benyttede måleapparater: 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)

Hydroksokobalamin kan påvirke alle kolorimetriske urinparametere. Effekten på disse testene varer vanligvis 48 timer etter en 5 g dose, men kan vedvare i lengre tid. Forsiktighet er nødvendig ved tolkning av svar på kolorimetriske urinprøver så lenge kromaturi foreligger.

Interferens med hemodialyse

På grunn av hydroksokobalamins dype rødfarge kan det føre til at hemodialysemaskiner stanser på grunn av at det feilaktig registreres "blodlekkasje". Det bør tas hensyn til dette før hemodialyse startes hos pasienter som behandles med hydroksokobalamin.

Bruk sammen med andre cyanidantidoter

Sikkerheten ved å gi andre cyanidantidoter sammen med Cyanokit er ikke undersøkt (se pkt. 6.2) Ved en beslutning om å gi en annen cyanidantidot sammen med Cyanokit må disse legemidlene ikke gis samtidig i samme intravenøse inngang (se pkt. 6.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist teratogene effekter etter daglig eksponering gjennom hele organogenesen (se pkt. 5.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av hydroksokobalamin hos gravide kvinner, og risikoen for mennesker er ukjent.

Men tas det hensyn til:

- at det ikke må administreres mer enn to injeksjoner hydroksokobalamin,
- den potensielt livstruende tilstanden,
- mangel på alternativ behandling,

kan hydroksokobalamin gis til gravide kvinner.

I tilfeller med kjent graviditet på tidspunktet for behandlingen med Cyanokit, eller i tilfeller der man blir klar over graviditeten etter behandlingen med Cyanokit, må helsepersonellet straks rapportere eksponeringen under graviditet til innehaveren av markedsføringstillatelsen og/eller helsemyndighetene og følge opp graviditeten og resultatet nøye.

Amming

Siden hydroksokobalamin brukes i potensielt livstruende situasjoner er amming ingen kontraindikasjon. På grunn av at det mangler data for spedbarn som ammes, anbefales det å avbryte ammingen når man har fått Cyanokit.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 347 personer er behandlet med hydroksokobalamin i kliniske studier. 245 av disse pasientene var mistenkt for cyanideksponering da hydroksokobalaminet ble gitt. De resterende 102 var friske frivillige som ikke var eksponert for cyanid da de ble gitt hydroksokobalamin.

Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i sammenheng med bruk av Cyanokit. Imidlertid foreligger det begrenset med tilgjengelige data, så det er ikke mulig å angi noen frekvensanslag.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nedgang i prosentandelen lymfocytter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner inkludert angioneurotisk ødem, hudutslett, urticaria og kløe.

Psykiatriske lidelser

Rastløshet.

Nevrologiske sykdommer

Hukommelsessvikt; svimmelhet.

Øyesykdommer

Hevelse, irritasjon, rødhet.

Hjertesykdommer

Ventrikulære ekstrasystoler. Økning i hjerterefrekvensen ble observert hos cyanidforgiftede pasienter.

Karsykdommer

Forbigående økning i blodtrykket som vanligvis går over etter noen timer; hetetokter. Nedgang i blodtrykket ble observert hos cyanidforgiftede pasienter.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Pleuraeffusjon, dyspné, tetthet i halsen, tørr hals, ubehag i brystet.

Gastrointestinale sykdommer

Abdominalt ubehag, dyspepsi, diaré, oppkast, kvalme og svelgbesvær.

Hud- og underhudssykdommer

Reversibel rødfarging av hud og slimhinner: de fleste pasienter vil oppleve dette i opptil 15 dager etter at Cyanokit er gitt.

Pustulære utslett med varighet i flere uker, først og fremst på hode og hals.

Sykdommer i nyre og urinveier

- Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon, forekomst av kalsiumoksalatkrystaller i urin (se pkt. 4.4).
- Kromaturi: alle pasienter vil få en rødfarging av urinen som er nokså markert i løpet av de tre første dagene etter administrasjonen. Fargen i urinen kan vedvare opp til 35 dager etter at Cyanokit er gitt. (se pkt. 4.4).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Hodepine; reaksjoner på injeksjonsstedet; perifere ødemer.

Undersøkelser

Cyanokit kan forårsake rød misfarging av plasma som igjen kan gi kunstig økning eller reduksjon av nivået for visse laboratorieparametre (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Begrensede data om barn (0 til 18 år gamle) som er behandlet med hydroksokobalamin viste ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen til hydroksokobalamin mellom voksne og barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser så høye som 15 g er blitt gitt uten at det er rapportert spesifikke doserelaterte bivirkninger. Ved overdose, rettes behandlingen mot behandling av symptomene. Hemodialyse kan være effektivt i slike situasjoner, men er bare indisert ved betydelig hydroksokobalaminrelatert toksisitet. Hydroksokobalamin kan midlertidig virke forstyrrende på funksjonen til hemodialysemaskiner på grunn av dets dype rødfarge (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB33

Virkningsmekanisme:

Virkingen av hydroksokobalamin i behandlingen av cyanidforgiftning er basert på dens evne til tett binding av cyanidioner. For å forme cyanokobalamin binder hvert hydroksokobalaminmolekyl ett cyanidion ved å erstatte hydroksyliganden som er koblet til det trivalente koboltionet. Cyanokobalamin er et stabilt, ikke-giftig stoff som skilles ut i urinen.

Effekt

Av etiske grunner er det ikke gjort noen kontrollerte forsøk på effektiviteten hos mennesker.

- Dyrefarmakologi

Effektiviteten av hydroksokobalamin ble undersøkt i en kontrollert studie med cyanidforgiftede voksne hunder. Hundene ble forgiftet med en dødelig dose kaliumcyanid intravenøst. Hundene fikk deretter natriumklorid 9 mg/ml, 75 mg/kg eller 150 mg/kg hydroksokobalamin, gitt intravenøst over 7,5 minutter. Dosene på henholdsvis 75 mg/kg og 150 mg/kg er omtrent ekvivalente til henholdsvis 5 g og 10 g hydroksokobalamin til mennesker. Disse dosene er ikke bare basert på kroppsvekt, men også på basis av C_{max} for hydroksokobalamin [total kobalamin- (III), se pkt. 5.2].

Overlevelse etter 4 timer og 14 dager var signifikant bedre i 75 mg/kg og 150 mg/kg hydroksokobalamingruppene sammenlignet med hunder som bare fikk natriumklorid 9 mg/ml:

Overlevelse hos cyanidforgiftede hunder

Parameter	Behandling:		
	Natriumklorid 9 mg/ml (N=17)	Hydroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Overlevelse etter 4 timer, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Overlevelse etter 14 dager, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologi viste hjernelesjoner forenlige med cyanidindusert hypoksi. Insidensen av hjerneskader var markert lavere hos hunder som hadde fått hydroksokobalamin 150 mg/kg sammenlignet med hunder som hadde fått 75 mg/kg hydroksokobalamin eller bare natriumklorid 9 mg/ml.

Rask og fullstendig gjenopprettelse av hemodynamikken, og deretter blodgasser, pH og laktat etter cyanidforgiftningen, var mest sannsynlig årsaken til et bedre utfall hos dyrene som var behandlet med hydroksokobalamin. Ved avsluttet infusjon var cyanidkonsentrasjonen i blodet redusert fra omtrent 120 nmol/ml til 30-40 nmol/ml hos hunder som fikk hydroksokobalamin sammenlignet med 70 nmol/ml hos de som fikk bare natriumklorid 9 mg/ml.

- Cyanidforgiftede pasienter

Totalt 245 pasienter med kjent eller mistenkt cyanidforgiftning ble inkludert i kliniske studier for å undersøke effekten av hydroksokobalamin som antidot. Hos de 213 pasientene hvor utfallet er kjent var overlevelsen 58 %. Av de 89 pasientene som døde hadde 63 hjertestans da de ble funnet, og dette kan tyde på at mange av disse høyst sannsynlig hadde fått irreversibel hjerneskada før hydroksokobalamin ble gitt. Av 144 pasienter som ikke hadde hjertestans i utgangspunktet, og hvor utfallet er kjent, overlevde 118 (82 %). Dessuten overlevde 21 (62 %), av 34 pasienter som hadde kjent cyanidkonsentrasjon over letal terskel ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), etter behandling med hydroksokobalamin. Behandling med hydroksokobalamin førte til normalisering av blodtrykket (systolisk blodtrykk $> 90 \text{ mmHg}$) hos 17 av 21 pasienter (81 %) som hadde lavt blodtrykk (systolisk blodtrykk > 0 og $\leq 90 \text{ mmHg}$) etter cyanideksponering. Nevrologisk vurdering over tid var utført på 96 pasienter, av de 171 pasientene som hadde nevrologiske symptomer forut for hydroksokobalaminbehandling, og det var bedring eller fullstendig restitusjon hos 51 (53 %) av pasientene som fikk hydroksokobalamin.

- Eldre

Omtrent 50 kjente eller mistenkte cyanidofre, som var 65 år eller eldre, har fått hydroksokobalamin i kliniske studier. Hydroksokobalamin var generelt like effektivt hos disse pasientene som hos yngre pasienter.

- Pediatrik populasjon

Dokumentasjon av effekt er tilgjengelig for 54 barn. Gjennomsnittlig alder på barna var omtrent seks år og gjennomsnittlig hydroksokobalamin-dose omtrent 120 mg/kg kroppsvekt. Overlevelsesraten på 41 % var svært avhengig av den kliniske situasjonen. Av de 20 barna som ikke hadde hjertestans i utgangspunktet, var det 18 (90 %) som overlevde, 4 av dem hadde sekvele. Hydroksokobalamin var generelt like effektivt hos barn som hos voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon av Cyanokit vil en signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske forbindelser med lav molekylvekt føre til at det dannes forskjellige kobalamin-(III) komplekser ved erstatning av hydroksyliganden. Kobalamin-(III)ene som dannes har lav molekylvekt, og inkluderer hydroksokobalamin. De kalles frie kobalamin-(III)er, og summen av frie og proteinbundne kobalaminer kalles totale kobalaminer (III). For å danne et bilde av eksponeringen fra summen av alle derivater, ble farmakokinetikken til kobalaminer-(III) i stedet for hydroksokobalamin studert. Dette medførte et behov for konsentrasjonsenheten $\mu\text{g eq/ml}$ (dvs. kobalamin-(III)-enhet uten spesifikk ligand)

Dose-proporsjonal farmakokinetikk ble fulgt etter intravenøs administrasjon av en enkelt dose på 2,5 til 10 g Cyanokit til friske frivillige. Gjennomsnittlige frie og totale kobalaminer-(III) C_{max} verdier på henholdsvis 113 og 579 $\mu\text{g eq/ml}$ ble funnet etter en dose på 5 g Cyanokit (anbefalt startdose). På liknende måte ga en dose på 10 g Cyanokit gjennomsnittlige frie og totale kobalaminer-(III) C_{max} verdier på henholdsvis 197 og 995 $\mu\text{g eq/ml}$. Ved 5 og 10 g dosenivå var gjennomsnittlig halveringstid for frie og totale kobalaminer-(III) omtrent 26 til 31 timer.

Gjennomsnittlig total mengde av kobalaminer-(III) utskilt i urinen i en samleperiode på 72 timer var omtrent 60 % av en 5 g dose, og omtrent 50 % av en 10 g dose Cyanokit. Totalt var urinutskillelsen beregnet til å være minst 60 til 70 % av gitt dose. Mesteparten av urinutskillelsen skjedde i de første 24 timene, men rødfarget urin ble observert i opptil 35 dager etter intravenøs infusjon.

Det var ingen større forskjeller mellom menn og kvinner, etter justering for kroppsvekt, når det gjaldt farmakokinetiske parametere i plasma og urin av frie og totale kobalaminer-(III) etter administrasjon av 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos cyanidforgiftede pasienter er det forventet at hydroksokobalamin binder seg til cyanid og danner cyanokobalamin som skilles ut via urinen. Farmakokinetikken til totale kobalaminer-(III) hos denne populasjonen kan bli påvirket av kroppens cyanidbelastning, ettersom cyanokobalamin er rapportert å ha en halveringstid 2-3 ganger lavere enn totale kobalaminer-(III) hos friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hydroksokobalamin viste hemodynamiske effekter (økt gjennomsnittlig arterielt blodtrykk og total perifer motstand, nedsatt minuttvolum) hos kaniner under narkose. Dette relateres til at hydroksokobalamin kan utskille nitrogenoksid.

Det ble ikke identifisert noen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet. Lever og nyre ble funnet å være de viktigste målorganene. Funnene ble imidlertid bare observert ved eksponeringsnivåer tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer begrenset klinisk relevans. I hovedsak var funnene av leverfibrose hos hunder etter administrasjon av hydroksokobalamin i 4 uker ved 300 mg/kg. Det er lite sannsynlig at dette funnet har relevans for mennesker siden det ikke ble rapportert i korttidsstudier med hydroksokobalamin.

Det ble observert utviklingstoksisitet, herunder teratogenitet, hos rotter og kaniner i doseringsnivåer på 150 mg/kg og høyere, administrert daglig gjennom hele organogenesen. Dosen på 150 mg/kg svarer omtrent til maksimal anbefalt dosering til mennesker.

Det er ingen data tilgjengelig på mannlig eller kvinnelig fertilitet, heller ikke på peri- og postnatal utvikling. Hydroksokobalamin er ikke vurdert med hensyn til karsinogen påvirkning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Fysisk inkompatibilitet (partikkeldannelse) ble observert når rekonstituert oppløsning av hydroksokobalamin ble blandet med følgende legemidler: Diazepam, dobutamid, dopamin, fentanyl, nitroglyserin, pentobarbital, natriumfenytoin, propofol og tiopental.

Kjemisk uforlikelighet ble observert med blanding av rekonstituert oppløsning med hydroksokobalamin og følgende legemidler: epinefrin, lidokain hydroklorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, suksinylkolinoklorid, amiodaronhydroklorid, natriumbikarbonat, natriumtiosulfat, natriumnitritt, og er rapportert med askorbinsyre.

Derfor må disse og andre legemidler ikke gis samtidig gjennom samme intravenøse inngang som hydroksokobalamin.

Samtidig administrasjon av hydroksokobalamin og blodprodukter (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) gjennom samme intravenøse inngang er ikke anbefalt.

6.3 Holdbarhet

3 år.

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer ved vanlig transport (15 dager utsatt for temperatur fra 5 °C til 40 °C), transport i ørkenen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 60 °C) og frysing/opptining sekvenser (15 dager eksponert for temperaturer fra -20 °C til 40 °C). Dersom disse midlertidige betingelsene overskrides, skal produktet kasseres.

Ved en temperatur på mellom 2 °C og 40 °C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet til den rekonstituerte oppløsningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) 6 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Et type I fargeløst 250 ml hetteglass, lukket med bromobutylgummipropp og et aluminiumslokk med plastlokk over.

Hver pakning inneholder ett hetteglass pakket i en pappeske, en steril overføringskanyle, et sterilt intravenøst infusjonssett og et sterilt, kort kateter for administrasjon til barn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 200 ml væske, og den medfølgende sterile overføringskanylen skal brukes. Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning er den anbefalte tilsetning. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes.

Vend og snu Cyanokit-hetteglasset i minst 1 minutt for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting av glasset kan føre til skumdannelse som gjør det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at noen uoppløste partikler ikke sees. Det medfølgende, intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. november 2007

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Eller

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Eller

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 2,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2,5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 100 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
To hetteglass
To overføringskanyler.
Et infusjonssett for intravenøs bruk.
Et kort kateter for administrasjon til barn.

Dette settet inneholder ikke oppløsningsvæske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget vedrørende oppbevaringsbetingelser ved ambulant bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**PAPPESKEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 2,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2,5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 100 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 2,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2,5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 100 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Inneholder 2,5 g hydroksokobalamin.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

SELVKLEBENDE MERKER MED OPPLYSNING TIL LEGER OG HELSEPERSONELL

”Skal festes til pasientens journal:

Cyanokit er administrert til denne pasienten

Cyanokit kan påvirke vurderingen av brannskader (rødfarging av huden) og laboratorieprøver og kan føre til stans av hemodialysemaskiner (se preparatomtalen).”

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass
En overføringskanyle.
Et infusjonssett for intravenøs bruk.
Et kort kateter for administrasjon til barn.

Dette settet inneholder ikke oppløsningsvæske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget vedrørende oppbevaringsbetingelser ved ambulant bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**PAPPESKEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Hydroksokobalamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Inneholder 5 g hydroksokobalamin.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/420/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

SELVKLEBENDE MERKER MED OPPLYSNING TIL LEGER OG HELSEPERSONELL

”Skal festes til pasientens journal:

Cyanokit er administrert til denne pasienten

Cyanokit kan påvirke vurderingen av brannskader (rødfarging av huden) og laboratorieprøver og kan føre til stans av hemodialysemaskiner (se preparatomtalen).”

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cyanokit 2,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning hydroksokobalamin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du bruker dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cyanokit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Cyanokit brukes
3. Hvordan Cyanokit brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cyanokit oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cyanokit er og hva det brukes mot

Cyanokit inneholder virkestoffet hydroksokobalamin.

Cyanokit er et antidot til behandling av kjent eller mistenkt cyanidforgiftning i alle aldersgrupper. Cyanokit skal gis sammen med passende avgiftning og støttebehandling.

Cyanid er et svært giftig stoff. Cyanidforgiftning kan forårsakes av eksponering for røyk fra ild i husholdning eller industri, innånding eller svelging av cyanid, eller kontakt med cyanid på huden.

2. Hva du må vite før Cyanokit brukes

Advarsler og forsiktighetsregler

Si fra til legen din eller annet helsepersonell

- Dersom du er allergisk overfor hydroksokobalamin eller vitamin B₁₂. De må ta dette med i betraktningen før du blir behandlet med Cyanokit.
- At du er blitt behandlet med Cyanokit hvis du trenger å ta følgende:
 - blod- eller urinprøver. Cyanokit kan påvirke resultatene av slike prøver.
 - brannskadevurdering. Cyanokit kan påvirke vurderingen da det forårsaker rød hudfarge.
 - hemodialyse. Cyanokit kan føre til at hemodialysemaskiner stanser helt til det er eliminert fra blodet (dette kan ta minst 5,5 til 6,5 dager).
 - overvåking av nyrefunksjon: Cyanokit kan føre til nyresvikt og krystaller i urinen.

Andre legemidler og Cyanokit

Rådfør deg med lege eller annet helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Detaljert informasjon til legen din eller annet helsepersonell om samtidig administrasjon av Cyanokit med andre legemidler kan finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se "Håndteringsanvisninger").

Graviditet og amming

Dette legemidlet er til akuttbehandling i nødstilfeller. Det kan gis under graviditet og amming.

Informér legen så raskt som mulig dersom du var gravid, eller tror at du kan ha vært gravid, under behandlingen med Cyanokit.

Legen din vil anbefale deg å slutte med å amme etter behandling med Cyanokit.

3. Hvordan Cyanokit brukes

Legen eller helsepersonellet vil gi deg Cyanokit ved infusjon i en blodåre. Du trenger en eller to infusjoner.

Du vil få den første infusjonen med Cyanokit over 15 minutter. For voksne er startdosen 5 g. For barn er den 70 mg/kg kroppsvekt opp til en maksimaldose på 5 g. Hvis du trenger en andre infusjon, vil du få den over 15 minutter til 2 timer. Det kommer an på hvor alvorlig forgiftningen er. Den anbefalte totale maksimaldosen er 10 g for voksne og 140 mg/kg for barn, opp til en maksimaldose på 10 g.

Detaljerte anvisninger for legen din eller annet helsepersonell om hvordan Cyanokit-infusjonen skal gjøres i stand og hvordan dosen skal beregnes, kan finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se ”Håndteringsanvisninger”)

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forventes (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Allergi (overfølsomhet)

Si fra til legen din **øyeblikkelig** hvis du har følgende symptomer under eller etter denne behandlingen:

- Hevelse rundt øynene, leppene, tungen, strupen eller hendene
- Pustevansker, heshet, problemer med å snakke
- Rødhet i huden, elveblest (urticaria) eller kløe.

Slike bivirkninger kan være alvorlige og kreve øyeblikkelig tilsyn.

Hjerte- og blodtrykksproblemer

- Symptomer som hodepine eller svimmelhet, siden disse kan skyldes stigning av blodtrykket. Blodtrykksstigning forekommer typisk ved slutten av behandlingen, og gir seg vanligvis i løpet av noen timer.
- Uregelmessige hjerteslag
- Rødhet i ansiktet (hetetokter)

Reduksjon av blodtrykket og raskere puls er også observert hos pasienter med cyanidforgiftning.

Problemer med pusten og brystet

- Væske i brystkassen (pleuravæske)
- Pustevansker
- Følelse av tetthet i halsen
- Tørr strupe
- Trykk i brystet

Sykdommer i nyre og urinveier

- Nyreskader som akutt nyresvikt og krystaller i urinen

- Rødfarging av urinen

Alle pasienter vil få en rødfarging av urinen som er nokså markert i løpet av de tre første dagene etter administrasjonen. Fargen i urinen kan vedvare opp til 35 dager etter at Cyanokit er gitt. Denne rødfargingen har ingen andre konsekvenser for kroppen.

Fordøyelsesproblemer

- Ubehag i magen
- Dårlig fordøyelse
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Svelgvansker

Øyeproblemer

- Hevelse, irritasjon, rødhet.

Hudreaksjoner

- De fleste pasienter vil få en rødfarging av huden og slimhinnene som kan vare opp til 15 dager etter at Cyanokit er gitt, men forsvinner igjen.
- Blemmeaktige lesjoner på huden (pustulære utslett). Dette kan vare i flere uker, først og fremst på hode og hals.
- Betennelse på infusjonsstedet

Andre bivirkninger

- Rastløshet
- Hukommelsesproblemer
- Svimmelhet
- Hodepine
- Hevelse i anklene
- Endringer i resultatene for blodprøver for visse hvite blodlegemer (lymfocytter)
- Farget plasma, som kan forårsake kunstig høye eller lave verdier av noen laboratorieprøver

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cyanokit oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset, pappesken og den ytre emballasje etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer ved

- vanlig transport (15 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 40 °C)
- transport i ørkenen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 60 °C) og
- frysing/opptining sekvenser (15 dager utsatt for temperaturer fra -20 °C til 40 °C)

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se 'Håndteringsanvisninger' på slutten av dette pakningsvedlegget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cyanokit

- Virkestoff er hydroksokobalamin. Hvert hetteglass inneholder 2,5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 100 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.
- Annet innholdsstoff er saltsyre (til pH-justering).

Hvordan Cyanokit ser ut og innholdet i pakningen

Cyanokit pulver til infusjonsvæske, oppløsning, er et mørkerødt, krystallinsk pulver. Leveres i et hetteglass lukket med en bromobutylgummipropp, og et aluminiumslokk med plastlokk over.

Hver pakning inneholder to hetteglass (hvert hetteglass er pakket i en pappeske), to sterile overføringskanyler, et sterilt intravenøst infusjonssett og et sterilt kort kateter for administrasjon til barn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tilvirker

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

Eller

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Eller

SERB
40 Avenue George V

75008 Paris
Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Håndteringsanvisninger

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen.

Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke starten på tiltakene ovenfor.

Tilstedeværelsen og graden av cyanidforgiftning er ofte ikke kjent i utgangspunktet. Det finnes ingen lett tilgjengelig og rask blodprøve som kan bekrefte cyanidforgiftning. Dersom det planlegges å måle cyanidnivået i blodet, anbefales blodprøvetagning før man starter behandlingen med Cyanokit. Behandlingsbeslutninger må tas på grunnlag av anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning. Hvis det er klinisk mistanke om cyanidforgiftning er det sterkt anbefalt at Cyanokit blir gitt uten opphold.

Tilberedning av Cyanokit

Hvert hetteglass skal rekonstitueres **med 100 ml væske**, og den medfølgende, sterile overføringskanylen skal brukes. **Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** er den anbefalte tilsetning. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes.

Vend og snu Cyanokit-hetteglasset i minst 30 sekunder for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting kan føre til skumdannelse og derfor gjøre det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at noen uoppløselige partikler ikke sees. Det medfølgende, intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen. Gjenta prosedyren om nødvendig med det andre hetteglasset.

Dosering

Startdose

Voksne: Startdosen av Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er startdosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

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

Videre dosering

Avhengig av alvorlighetsgraden av forgiftningen og den kliniske responsen kan en andre dose gis.

Voksne: Den andre dosen av Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er den andre dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

Maksimaldose

Voksne: Anbefalt total maksimaldose er 10 g.

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er anbefalt total maksimaldose 140 mg/kg, maksimalt 10 g.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Første dose med Cyanokit skal gis som intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter.

Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for den andre dosen variere fra 15 minutter (for ekstremt ustabile pasienter) til 2 timer.

Samtidig administrasjon av Cyanokit og andre produkter

Cyanokit må ikke blandes med andre fortynningsmidler enn natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Fordi det er observert fysiske og kjemiske uforlikeligheter ved en rekke utvalgte legemidler som ofte brukes til gjenoppliving, må disse og andre legemidler ikke administreres samtidig i samme intravenøse ledning som hydroksokobalamin.

Dersom blodprodukter (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) og hydroksokobalamin administreres samtidig, anbefales bruk av separate, intravenøse innganger (fortrinnsvis på kontralateral ekstremitet).

Kombinasjon med et annet cyanidantidot: Kjemisk inkompatibilitet ble observert med natriumtiosulfat og natriumnitritt. Ved en beslutning om å gi et annet cyanidantidot sammen med Cyanokit må disse legemidlene ikke gis samtidig i samme intravenøse inngang.

Bruksstabilitet for ferdig oppløsning

Ved en temperatur på mellom 2 °C og 40 °C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet til den rekonstituerte oppløsningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) 6 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 2 °C – 8 °C.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cyanokit 5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning hydroksokobalamin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du bruker dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cyanokit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Cyanokit brukes
3. Hvordan Cyanokit brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cyanokit oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cyanokit er og hva det brukes mot

Cyanokit inneholder virkestoffet hydroksokobalamin.

Cyanokit er et antidot til behandling av kjent eller mistenkt cyanidforgiftning i alle aldersgrupper. Cyanokit skal gis sammen med passende avgiftning og støttebehandling.

Cyanid er et svært giftig stoff. Cyanidforgiftning kan forårsakes av eksponering for røyk fra ild i husholdning eller industri, innånding eller svelging av cyanid, eller kontakt med cyanid på huden.

2. Hva du må vite før Cyanokit brukes

Advarsler og forsiktighetsregler

Si fra til legen din eller annet helsepersonell

- Dersom du er allergisk overfor hydroksokobalamin eller vitamin B₁₂. De må ta dette med i betraktningen før du blir behandlet med Cyanokit.
- At du er blitt behandlet med Cyanokit hvis du trenger å ta følgende:
 - blod- eller urinprøver. Cyanokit kan påvirke resultatene av slike prøver.
 - brannskadevurdering. Cyanokit kan påvirke vurderingen da det forårsaker rød hudfarge.
 - hemodialyse. Cyanokit kan føre til at hemodialysemaskiner stanser helt til det er eliminert fra blodet (dette kan ta minst 5,5 til 6,5 dager).
 - overvåking av nyrefunksjon: Cyanokit kan føre til nyresvikt og krystaller i urinen.

Andre legemidler og Cyanokit

Rådfør deg med lege eller annet helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Detaljert informasjon til legen din eller annet helsepersonell om samtidig administrasjon av Cyanokit med andre legemidler kan finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se ”Håndteringsanvisninger”).

Graviditet og amming

Dette legemidlet er til akuttbehandling i nødstilfeller. Det kan gis under graviditet og amming.

Informér legen så raskt som mulig dersom du var gravid, eller tror at du kan ha vært gravid, under behandlingen med Cyanokit.

Legen din vil anbefale deg å slutte med å amme etter behandling med Cyanokit.

3. Hvordan Cyanokit brukes

Legen eller helsepersonellet vil gi deg Cyanokit ved infusjon i en blodåre. Du trenger en eller to infusjoner.

Du vil få den første infusjonen med Cyanokit over 15 minutter. For voksne er startdosen 5 g. For barn er den 70 mg/kg kroppsvekt opp til en maksimaldose på 5 g. Hvis du trenger en andre infusjon, vil du få den over 15 minutter til 2 timer. Det kommer an på hvor alvorlig forgiftningen er. Den anbefalte totale maksimaldosen er 10 g for voksne og 140 mg/kg for barn, opp til en maksimaldose på 10 g.

Detaljerte anvisninger for legen din eller annet helsepersonell om hvordan Cyanokit-infusjonen skal gjøres i stand og hvordan dosen skal beregnes, kan finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se ”Håndteringsanvisninger”)

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forventes (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Allergi (overfølsomhet)

Si fra til legen din **øyeblikkelig** hvis du har følgende symptomer under eller etter denne behandlingen:

- Hevelse rundt øynene, leppene, tungen, strupen eller hendene
- Pustevansker, heshet, problemer med å snakke
- Rødhet i huden, elveblest (urticaria) eller kløe.

Slike bivirkninger kan være alvorlige og kreve øyeblikkelig tilsyn.

Hjerte- og blodtrykksproblemer

- Symptomer som hodepine eller svimmelhet, siden disse kan skyldes stigning av blodtrykket. Blodtrykksstigning forekommer typisk ved slutten av behandlingen, og gir seg vanligvis i løpet av noen timer.
- Uregelmessige hjerteslag
- Rødhet i ansiktet (hetetokter)

Reduksjon av blodtrykket og raskere puls er også observert hos pasienter med cyanidforgiftning.

Problemer med pusten og brystet

- Væske i brystkassen (pleuravæske)
- Pustevansker
- Følelse av tetthet i halsen
- Tørr strupe
- Trykk i brystet

Sykdommer i nyre og urinveier

- Nyreskader som akutt nyresvikt og krystaller i urinen
- Rødfarging av urinen

Alle pasienter vil få en rødfarging av urinen som er nokså markert i løpet av de tre første dagene etter administrasjonen. Fargen i urinen kan vedvare opp til 35 dager etter at Cyanokit er gitt. Denne rødfargingen har ingen andre konsekvenser for kroppen.

Fordøyelsesproblemer

- Ubehag i magen
- Dårlig fordøyelse
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Svelgvansker

Øyeproblemer

- Hevelse, irritasjon, rødhet.

Hudreaksjoner

- De fleste pasienter vil få en rødfarging av huden og slimhinnene som kan vare opp til 15 dager etter at Cyanokit er gitt, men forsvinner igjen.
- Blemmeaktige lesjoner på huden (pustulære utslett). Dette kan vare i flere uker, først og fremst på hode og hals.
- Betennelse på infusjonsstedet

Andre bivirkninger

- Rastløshet
- Hukommelsesproblemer
- Svimmelhet
- Hodepine
- Hevelse i anklene
- Endringer i resultatene for blodprøver for visse hvite blodlegemer (lymfocytter)
- Farget plasma, som kan forårsake kunstig høye eller lave verdier av noen laboratorieprøver

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cyanokit oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset, pappesken og den ytre emballasje etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer ved

- vanlig transport (15 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 40 °C)
- transport i ørkenen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5 °C til 60 °C) og
- frysing/opptining sekvenser (15 dager utsatt for temperaturer fra -20 °C til 40 °C)

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se 'Håndteringsanvisninger' på slutten av dette pakningsvedlegget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cyanokit

- Virkestoff er hydroksokobalamin. Hetteglasset inneholder 5 g hydroksokobalamin. Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 25 mg hydroksokobalamin.
- Annet innholdsstoff er saltsyre (til pH-justering).

Hvordan Cyanokit ser ut og innholdet i pakningen

Cyanokit pulver til infusjonsvæske, oppløsning, er et mørkerødt, krystallinsk pulver. Leveres i et hetteglass lukket med en bromobutylgummipropp, og et aluminiumslokk med plastlokk over.

Hver pakning inneholder ett hetteglass pakket i en pappeske, en steril overføringskanyle, et sterilt intravenøst infusjonssett og et sterilt kort kateter for administrasjon til barn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tilvirker

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

Eller

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Eller

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris

Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Håndteringsanvisninger

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen.

Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke starten på tiltakene ovenfor.

Tilstedeværelsen og graden av cyanidforgiftning er ofte ikke kjent i utgangspunktet. Det finnes ingen lett tilgjengelig og rask blodprøve som kan bekrefte cyanidforgiftning. Dersom det planlegges å måle cyanidnivået i blodet, anbefales blodprøvetagning før man starter behandlingen med Cyanokit. Behandlingsbeslutninger må tas på grunnlag av anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning. Hvis det er klinisk mistanke om cyanidforgiftning er det sterkt anbefalt at Cyanokit blir gitt uten opphold.

Tilberedning av Cyanokit

Hetteglasset skal rekonstitueres **med 200 ml væske**, og den medfølgende, sterile overføringskanylen skal brukes. **Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** er den anbefalte tilsetning. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes.

Vend og snu Cyanokit-hetteglasset i minst 1 minutt for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting kan føre til skumdannelse og derfor gjøre det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at noen uoppløselige partikler ikke sees. Det medfølgende, intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen.

Dosering

Startdose

Voksne: Startdosen av Cyanokit er 5 g (200 ml, komplett volum rekonstituert oppløsning).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er startdosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

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

Videre dosering

Avhengig av alvorlighetsgraden av forgiftningen og den kliniske responsen kan en andre dose gis.

Voksne: Den andre dosen av Cyanokit er 5 g (200 ml, komplett volum rekonstituert oppløsning).

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er den andre dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvekt, maksimalt 5 g.

Maksimaldose

Voksne: Anbefalt total maksimaldose er 10 g.

Pediatrik populasjon: Fra spedbarn til ungdom (0 til 18 år gamle) er anbefalt total maksimaldose 140 mg/kg, maksimalt 10 g.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Første dose med Cyanokit skal gis som intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter.

Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for den andre dosen variere fra 15 minutter (for ekstremt ustabile pasienter) til 2 timer.

Samtidig administrasjon av Cyanokit og andre produkter

Cyanokit må ikke blandes med andre fortynningsmidler enn natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringerlaktatoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Fordi det er observert fysiske og kjemiske uforlikeligheter ved en rekke utvalgte legemidler som ofte brukes til gjenoppliving, må disse og andre legemidler ikke administreres samtidig i samme intravenøse ledning som hydroksokobalamin.

Dersom blodprodukter (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) og hydroksykobalamin administreres samtidig, anbefales bruk av separate, intravenøse innganger (fortrinnsvis på kontralateral ekstremitet).

Kombinasjon med et annet cyanidantidot: Kjemisk inkompatibilitet ble observert med natriumtiosulfat og natriumnitritt. Ved en beslutning om å gi et annet cyanidantidot sammen med Cyanokit må disse legemidlene ikke gis samtidig i samme intravenøse inngang.

Bruksstabilitet for ferdig oppløsning

Ved en temperatur på mellom 2 °C og 40 °C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet til den rekonstituerte oppløsningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) 6 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 2 °C – 8 °C.