

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cyanokit 2,5 g infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mL lahjendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Tumepunane kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistuse ravi igas vanuses patsientidel.

Cyanokiti tuleb manustada koos asjakohaste dekontaminatsiooni- ja toetavate meetmetega (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus

Täiskasvanud. Cyanokiti algannus on 5 g (2 x 100 mL).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti algannus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Kehakaal kg	5	10	20	30	40	50	60
Algannus grammides milliliitrites	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Järgnev annus

Sõltuvalt mürgistuse raskusest ja kliinilisest vastusest (vt lõik 4.4) võidakse manustada ka teine annus.

Täiskasvanud. Cyanokiti järgnev annus on 5 g (2 x 100 mL).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti järgnev annus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Maksimaalne annus

Täiskasvanud. Maksimaalne soovitatav annus kokku on 10 g.

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on maksimaalne soovitatav annus kokku 140 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 10 g.

Neeru- ja maksakahjustus

Ehkki hüdroksükobalamiini ohutust ja tõhusust neeru- ja maksakahjustustega patsientidel uuritud ei ole, manustatakse Cyanokiti esmaabiravina ainult ägedate ja eluohtlike juhtumite korral ilma annuse kohandamise vajaduseta nendel patsientidel.

Manustamisviis

Cyanokiti algannus manustatakse intravenoosse infusioonina 15 minuti vältel.

Teise annuse intravenoosse infusioonina manustamise aeg ulatub 15 minutist (eriti ebastabiilsetel patsientidel) kuni 2 tunnini, põhinedes patsiendi seisundil.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Puuduvad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsüaniidimürgistuse ravis peab viivitamatut tähelepanu pöörama hingamisteede avatusele, piisavale hapnikuga varustamisele ja hüdratsioonile, kardiovaskulaarsele toetusele ning krampidega toimetulemisele. Kaaluda tuleb dekontaminatsioonimeetmeid vastavalt allika päritoluteele.

Cyanokit ei asenda hapnikravi ja ülalnimetatud meetmete rakendamist ei tohi edasi lükata.

Tsüaniidimürgistuse olemasolu ja ulatus on algselt sageli teadmata. Puudub laialt kasutatav, kiire ja kinnitav tsüaniidi veretest. Raviotsused tuleb teha kliinilise kulu ja/või tsüaniidimürgistuse märkide ja sümptomite alusel.

Tsüaniidimürgistust võib põhjustada suletud ruumis oleva tule suits, sissehingamine, suu kaudu manustamine või kokkupuude nahaga. Tsüaniidimürgistust põhjustavate allikate hulka kuuluvad vesiniktsüaniidhape ja selle soolad – tsüanogeenid – sh tsüanogeensed taimed, alifaatsed nitrilid või pikaajaline kokkupuude naatriumnitroprussiidiga.

Tsüaniidimürgistuse märgid ja sümptomid

Tsüaniidimürgistuse tavaliste märkide ja sümptomite hulka kuuluvad iiveldus, oksendamine, peavalu, muutuv psüühiline seisund (nt segasus, desorientatsioon), pitsitustunne rindkeres, düspnoe, tahhüpnöe või hüperpnöe (varajane), bradüpnöe või apnoe (hiline), hüpertensioon (varajane) või hüpotensioon (hiline), kardiovaskulaarne kollaps, krambid või kooma, müdriaas ja plasma laktaadi kontsentratsioon >8 mmol/l.

Paljude kannatanute korral, nt seoses terrorismiga või kemikaalikatastroofidega, võivad paanikasümptomid, sh tahhüpnöe ja oksendamine, imiteerida tsüaniidimürgistuse varaseid märke. Muutunud psüühilise seisundi (segasus ja desorientatsioon) ja/või müdriaasi olemasolu viitavad tõelisele tsüaniidimürgistusele.

Suitsu sissehingamine

Mitte kõikidel suitsu sissehinganud kannatanutel ei pruugi olla tsüaniidimürgistust, aga see võib esineda koos põletuste, trauma ja kokkupuutel veel muude toksiliste ainetega, mis raskendavad

kliinilist pilti. Enne Cyanokiti manustamist on soovitatav kannatanuid kontrollida järgmiste näitajate suhtes:

- kokkupuude tulest tingitud suitsuga suletud piirkonnas,
- tahma olemasolu suu, nina ja/või orofaarünksi ümber,
- muutunud psüühiline seisund.

Selliste näitajate olemasolul on hüpotensioon ja/või laktaadi kontsentratsioon ≥ 10 mmol/l plasmas (suurem kui märkide ja sümptomite all viidatud, sest süsinikmonooksiid soodustab piimhappe atsideemiat) tõsine viide tsüaniidimürgistusele. Ülalnimetatud märkide olemasolul ei tohi viivitada Cyanokit-raviga, et saavutada plasma laktaadi kontsentratsiooni.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teadaolevat ülitundlikkust hüdroksükobalamiini või vitamiin B₁₂ suhtes tuleb enne Cyanokiti manustamist võtta arvesse kasu/riski hindamisel, sest hüdroksükobalamiini saavatel patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.8).

Neerude häired

Hüdroksükobalamiini saanud tervete vabatahtlike uriinis on täheldatud oksalaadi kristalle. Pärast teadaolevat tsüaniidimürgistust või selle kahtlustamisel hüdroksükobalamiinravi saanud patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest koos ägeda tubulaarse nekroosiga, neerufunktsiooni kahjustuse juhtudest ja kaltsiumoksalaadi kristallide esinemisest uriinis. Teatud olukordades vajati paranemiseks hemodialüüsi (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb pärast Cyanokiti manustamist ettevaatusabinõuna jälgida neerufunktsiooni (sh vere uurea- ja lämmastikusisaldust ning plasma kreatiniinisaldust) kuni 7 päeva pärast ravimi toime avaldumist.

Vererõhu tõus

Hüdroksükobalamiini saavatel patsientidel võib tekkida mööduv, tavaliselt asümptomaatiline vererõhu tõus. Vererõhu maksimaalset tõusu täheldati infusiooni manustamise lõppjärgus (vt lõik 4.8).

Mõju tsüaniidi sisaldusele vereanalüüsis

Hüdroksükobalamiin vähendab tsüaniidi kontsentratsiooni veres. Ehkki tsüaniidi kontsentratsiooni määramine veres ei ole kohustuslik ega tohi põhjustada viivitamist hüdroksükobalamiinraviga, võib see olla kasulik tsüaniidimürgistuse dokumenteerimiseks. Kui planeeritakse tsüaniidi taseme määramist veres, on soovitatav vereproov võtta enne ravi alustamist Cyanokitiga.

Toime põletuse hindamisele

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu naha punaseks värvida ja seetõttu häirida põletuse hindamist. Siiski vihjavad nahakahjustused, ödeem ja valu suurel määral põletustele.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu häirida laboratoorsete näitajate (nt kliiniline keemia, hematoloogilised, koagulatsiooni- ja uriininäitajad) määramist. *In vitro* katsed näitavad, et toime ulatus ja kestus sõltub paljudest faktoritest, nt hüdroksükobalamiini annusest, analüüdist, analüüdi kontsentratsioonist, meetodikast, analüsaatorist, kobalamiin-(III) sh tsüanokobalamiini kontsentratsioonidest ja osaliselt ka proovi võtmise ning mõõtmise vahelisest ajast.

Alljärgnev tabel põhineb tervete vabatahtlikega läbiviidud *in vitro* katsetel ja saadud farmakokineetilistel andmetel ning kirjeldab toimet laboratoorsetele analüüsidele, mis ilmneb pärast 5 g hüdroksükobalamiini annuse manustamist. Toime 10-grammise annuse manustamise järgselt kestab eeldatavalt veel 24 tundi kauem. Toime ulatus ja kestus tsüaniidimürgistusega patsientidel võib

erineda sõltuvalt mürgistuse tugevusest. Sõltuvalt analüsaatorist võivad tulemused märkimisväärselt erineda ja seetõttu tuleb laboratoorsete analüüsides tulemuste esitamisel ja tõlgendamisel olla ettevaatlik.

***In vitro* katsetes täheldatud hüdroksükobalamiini toime laboratoorsetele analüüsides**

Laboratoorne näitaja	Toimet ei täheldatud	Kunstlikult suurenenud*	Kunstlikult vähenenud*	Ettearvamatud***	Toime kestus pärast 5 g-st annust
Kliiniline keemia	Kaltsium Naatrium Kaalium Kloriid Uurea Gammaglutamüül-transferaas (GGT)	Kreatiniin Üld- ja konjugaatbilirubiin** Triglütseriidid Kolesterool Üldvalk Glükoos Albumiin Leelisfosfataas	Alaniinamino-transferaas (ALAT) Amülaas	Fosfaat Kusihape Aspartaataminotransferaas (ASAT) Kreatiinkinaas (CK) Kreatiinkinaasi isoensüüm MB (CKMB) Laktaatdehüdrogenaas (LDH)	24 tundi, v.a bilirubiin (kuni 4 päeva)
Hematoloogia	Erütrotsüüdid Hematokrit Erütrotsüüdi keskmine maht (MCV) Leukotsüüdid Lümfotsüüdid Monotsüüdid Eosinofiilid Neutrofiilid Trombotsüüdid	Hemoglobiin (Hb) Keskmine hemoglobiini hulk erütrotsüüdis (MCH) Keskmine hemoglobiini-kontsentratsioon erütrotsüüdis (MCHC)			12-16 tundi
Koagulatsioon				Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) Protrombiiniaeg (PT) Quick või INR	24 tundi

* Täheldati $\geq 10\%$ toimet vähemalt ühes analüsaatoris

** Kunstlikult vähenenud diasooniummeetodit kasutades

*** Ebajärjekindlad tulemused

Kasutatud analüsaatorid: 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)

Hüdroksükobalamiin võib mõjutada kõiki uriini kolorimeetrilisi näitajaid. Toime nendele analüüsides kestab tavaliselt 48 tundi pärast 5-grammise annuse manustamist, kuid võib kesta ka pikemat aega. Urotrakti kolorimeetrilisi analüüse tuleb tõlgendada ettevaatlikult nii kaua, kui uriini värvus on muutunud.

Toime koos hemodialüüsiga

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu põhjustada hemodialüüsiseadmete väljalülitumist eksliku „verelekke“ tuvastamise tõttu. Sellega tuleb arvestada enne hemodialüüsi alustamist hüdroksükobalamiinravi saanud patsientidel.

Kasutamine koos teiste tsüaniidi antidootidega

Teiste tsüaniidi antidootide ohutus samaaegsel manustamisel Cyanokitiga ei ole teada (vt lõik 6.2). Kui on otsustatud manustada teist tsüaniidi antidooti koos Cyanokitiga, ei tohi neid ravimeid manustada samaaegselt samasse veeniteesse (vt lõik 6.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud teratogeenset toimet igapäevasel kokkupuutel organogeneesi vältel (vt lõik 5.3). Hüdroksükobalamiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

Siiski, arvestades:

- et ei manustata rohkem kui kaks hüdroksükobalamiini süsti,
- potentsiaalselt eluohtlikku seisundit,
- alternatiivse ravi puudumist,

võib hüdroksükobalamiini määrata rasedatele.

Kui rasedus on teada Cyanokit-ravi ajal või kui rasedusest saadakse teada Cyanokit-ravi järgselt, palutakse tervishoiutöötajatel viivitamatult anda müügiloa hoidjale ja/või tervishoiuasutusele teada ravimiga kokkupuutumisest raseduse ajal ning hoolikalt jälgida rasedust ja selle tulemust.

Imetamine

Hüdroksükobalamiin võib erituda inimese rinnapiima. Et hüdroksükobalamiini manustatakse potentsiaalselt eluohtlikes olukordades, ei ole imetamine selle kasutamisele vastunäidustatud. Andmete puudumise tõttu imetatavate imikute kohta on soovitatav imetamine katkestada pärast Cyanokiti manustamist.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes sai hüdroksükobalamiini kokku 347 inimest. 347 inimesest oli 245 patsiendil hüdroksükobalamiini manustamise ajal oletatav kokkupuude tsüaniidiga. Ülejäänud 102 inimest olid terved vabatahtlikud, kellel ei olnud hüdroksükobalamiini manustamise ajal kokkupuudet tsüaniidiga.

Kõrvaltoimete loetelu

Cyanokiti kasutamisega seoses on märgitud alljärgnevaid kõrvaltoimeid. Siiski ei ole olemasolevate andmete vähesuse tõttu võimalik määrata esinemissagedusi.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Lümfotsüütide osakaalu vähenemine.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, sh angioneurootiline ödeem, nahalööve, nõgestõbi ja kihelus.

Psühhiaatrilised häired

Rahutus.

Närvisüsteemi häired

Mäluhäired; peeringlus.

Silma kahjustused

Paistetus, ärritus, punetus.

Südame häired

Ventrikulaarsed ekstrasüstolid. Tsüaniidimürgistusega patsientidel täheldati südame löögisageduse kiirenemist.

Vaskulaarsed häired

Mööduv vererõhu tõus, mis laheneb tavaliselt mõne tunni jooksul; kuumahood. Tsüaniidimürgistusega patsiendil täheldati vererõhu alanemist.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Pleuraefusioon, düspnoe, pitsitustunne kurgus, kurgukuivus, ebamugavustunne rindkeres.

Seedetrakti häired

Ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, oksendamine, iiveldus, düsfaagia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Naha ja limaskestade pöörduv punaseks värvumine: enamikul patsientidest kestab see kuni 15 päeva pärast Cyanokiti manustamist.

Pustuloosne lööve, mis võib kesta mitu nädalat, kahjustades peamiselt nägu ja kaela.

Neerude ja kuseteede häired

- Äge neerupuudulikkus koos ägeda tubulaarse nekroosiga, neerufunktsiooni kahjustus, kaltsiumoksalaadi kristallide esinemine uriinis (vt lõik 4.4).
- Uriini muutunud värvus: kõigil patsientidel värvub uriin tumepunaseks, eriti märkimisväärselt manustamisele järgneva esimese kolme päeva vältel. Uriini värvusemuutus võib kesta kuni 35 päeva pärast Cyanokiti manustamist (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Peavalu; süstekoha reaktsioon; perifeerne turse.

Uuringud

Cyanokit võib põhjustada plasma värvumist punaseks, mis võib omakorda põhjustada teatud laboraatorsete näitajate tasemete kunstlikku tõusu või langust (vt lõik 4.4).

Lapsed

Piiratud andmed hüdroksükobalamiinravi saanud laste (0-18-aastased) kohta ei näidanud ühtegi erinevust täiskasvanute ja laste hüdroksükobalamiini ohutusprofiili võrdlemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest **riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas**, kaudu.

4.9 Üleannustamine

15-grammiste annuste manustamisel ei ole teatatud konkreetsetest annusespetsiifilistest kõrvalreaktsioonidest. Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline. Sellistel asjaoludel võib hemodialüüs olla tõhus, kuid seda soovitatakse ainult hüdroksükobalamiiniga seotud märkimisväärse mürgistuse korral. Siiski võib hüdroksükobalamiin oma tumepunase värvuse tõttu häirida hemodialüüsideadmete talitlust (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antidoodid, ATC-kood: V03AB33

Toimemehhanism

Hüdroksükobalamiini toime tsüaniidimürgistuse ravis põhineb tema võimel tsüaniidiooni tugevalt siduda. Hüdroksükobalamiini iga molekul suudab siduda ühe tsüaniidiooni, asendades trivalentse koobaltiooni seotud hüdroksüligandi ja moodustades tsüanokobalamiini. Tsüanokobalamiin on stabiilne mittetoksiline ühend, mis eritub uriini.

Efektiivsus

Eetilistest kaalutlustest lähtudes kontrollitud tõhususe uuringuid inimestel läbi viidud ei ole.

- Loomade farmakoloogia

Hüdroksükobalamiini tõhusust uuriti kontrollitud uuringus tsüaniidiga mürgitatud täiskasvanud koertel. Koerte mürgitamiseks manustati neile intravenoosselt kaaliumtsüaniidi surmav annus. Seejärel said koerad naatriumkloriidi 9 mg/mL, 75 mg/kg või 150 mg/kg hüdroksükobalamiini, manustatuna intravenoosselt 7,5 minuti vältel. Annused 75 mg/kg ja 150 mg/kg vastavad inimesel ligikaudu hüdroksükobalamiini annustele vastavalt 5 g ja 10 g mitte ainult kehakaalu alusel, aga ka hüdroksükobalamiini maksimaalse kontsentratsiooni alusel seerumis (C_{max}) [üldkobalamiinid-(III), vt lõik 5.2)].

Elulemus 4. tunnil ja 14. päeval oli märkimisväärselt suurem hüdroksükobalamiini annuste 75 mg/kg ja 150 mg/kg rühmades võrreldes koertega, kes said ainult 9 mg/mL naatriumkloriidi.

Tsüaniidiga mürgitatud koerte elulemus

Näitaja	Ravi		
	Naatriumkloriid 9 mg/mL (N=17)	Hüdroksükobalamiin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Elulemus 4. tunnil, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Elulemus 14. päeval, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatoloogiline uuring näitas ajukahjustusi, mis vastasid tsüaniidi poolt tekitatud hüpoksiale. Ajukahjustuste esinemissagedus oli märkimisväärselt väiksem koertel, kes said 150 mg/kg

hüdroksükobalamiini võrreldes koertega, kes said 75 mg/kg hüdroksükobalamiini või 9 mg/kg naatriumkloriidi.

Hemodünaamiliste näitajate ja järgnevalt veregaaside, pH ja laktaadi kiire ning täielik taastumine pärast tsüaniidimürgistust aitab tõenäoliselt kaasa hüdroksükobalamiiniga ravitud koerte paremale tulemusele. Hüdroksükobalamiin vähendas täisveres tsüaniidi kontsentratsioone infusiooni lõpus väärtuselt 120 nmol/mL väärtusele 30...40 nmol/mL võrreldes väärtusega 70 nmol koertel, kes said ainult naatriumkloriidi annuse 9 mg/mL.

- Tsüaniidimürgistusega patsiendid

Hüdroksükobalamiini kui antidoodi tõhususe kliinilistes uuringutes osales kokku 245 patsienti oletatava või teadaoleva tsüaniidimürgistusega. 213 patsiendist, kelle kohta tulemus oli teada, jäi ellu 58%. 89 patsiendist, kes surid, leiti 63-l südameseiskus, mis vihjab sellele, et paljudel nendest patsientidest oli peaaegu kindlalt parandamatu ajukahjustus enne hüdroksükobalamiini manustamist. 144 patsiendist, kellel ei olnud esialgset südameseiskumist ja kelle kohta tulemused olid teada, jäi ellu 118 (82%). Veelgi enam, 34 patsiendist, kellel oli teadaolevalt tsüaniidi surmavast annusest suurem kontsentratsioon ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), jäi pärast hüdroksükobalamiinravi ellu 21 (62%). Hüdroksükobalamiini manustamine seostus üldiselt vererõhu normaliseerumisega (süstoolne vererõhk $>90 \text{ mmHg}$) 17 patsiendil 21-st (81%), kellel oli pärast tsüaniidiga kokkupuudet madal vererõhk (süstoolne vererõhk >0 ja $\leq 90 \text{ mmHg}$). Juhtudel, mil neuroloogiline hindamine oli võimalik pikema aja vältel (96 patsienti 171 patsiendist, kellel olid neuroloogilised sümptomid enne hüdroksükobalamiini manustamist), ilmnes hüdroksükobalamiini saaval 51 (53%) patsiendil paranemine või täielik taastumine.

- Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes manustati hüdroksükobalamiini ligikaudu 50-le teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistusega 65-aastasele või vanemale kannatanule. Üldiselt oli hüdroksükobalamiini tõhusus nendel patsientidel sarnane noorematel patsientidel näidatuga.

- Lapsed

Dokumentatsioon tõhususe kohta on kättesaadav 54 lapse kohta. Laste keskmine vanus oli ligikaudu kuus aastat ja hüdroksükobalamiini keskmine annus oli ligikaudu 120 mg/kg kehakaalu kohta. Elulemus oli 41% ning sõltus väga suurel määral kliinilisest seisundist. 20 lapsest, kellel ei olnud esialgset südameseiskumist, jäi ellu 18 (90%), nendest 4 jääknähtudega. Üldiselt oli hüdroksükobalamiini tõhusus lastel sarnane täiskasvanutel näidatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Cyanokiti intravenooset manustamist ilmneb märkimisväärne sidumine plasmavalkude ja väikese molekulmassiga füsioloogiliste ühenditega, mis asendades hüdroksüligande, moodustavad erinevaid kobalamiini-(III) ühendeid. Moodustunud väikese molekulmassiga kobalamiinid-(III), sh hüdroksükobalamiin, on ajutised vabad kobalamiinid-(III); vabade ja valguga seotud kobalamiinide kogum on üldkobalamiin-(III). Et kajastada kõikide derivaatide kogumi mõju, uuriti hüdroksükobalamiini asemel kobalamiinide-(III) farmakokineetikat, mis nõuab kontsentratsiooniühikut $\mu\text{g eq/mL}$ (s.t kobalamiin-(III) entiteet ilma spetsiifilise ligandita).

Ühekordse annuse Cyanokiti (2,5...10 g) manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele täheldati annusega võrdelist farmakokineetikat. Cyanokiti 5 g annuse (soovitav algannus) manustamise järgselt määrati vabade ja üldkobalamiinide-(III) keskmiseks C_{max} -i väärtuseks vastavalt 113 $\mu\text{g eq/mL}$ ja 579 $\mu\text{g eq/mL}$. Samamoodi määrati Cyanokiti 10 g annuse manustamise järgselt vabade ja üldkobalamiinide-(III) keskmiseks C_{max} -i väärtuseks vastavalt 197 $\mu\text{g eq/mL}$ ja 995 $\mu\text{g eq/mL}$. Vabade ja üldkobalamiinide-(III) valdav keskmine poolestusaeg oli annuste 5 g ja 10 g korral ligikaudu 26...31 tundi.

Uriini eritunud kobalamiinide-(III) keskmine koguhulk 72-tunnisel kogumisperioodil oli ligikaudu 60% Cyanokiti 5-grammise annuse korral ja ligikaudu 50% 10-grammise annuse korral. Kokkuvõttes arvutati, et uriini eritumise totaalkogus on vähemalt 60...70% manustatud annusest. Suurem osa uriini eritumisest toimus esimese 24 tunni jooksul, kuid punase värvusega uriini täheldati kuni 35 päeva vältel pärast manustamist intravenoosse infusioonina.

Annuse kohandamisel vastavalt kehakaalule ei ilmnunud meestel ja naistel pärast 5 g või 10 g Cyanokiti manustamist suuri erinevusi vabade ning üldkobalamiinide-(III) farmakokineetilistes näitajates plasmas ja urotraktsis.

Tsüaniidimürgistusega patsientidel seob hüdroksükobalamiin eeldatavalt tsüaniidi, et moodustada tsüanokobalamiin, mis eritub uriini. Üldkobalamiinide-(III) farmakokineetilisi omadusi selles populatsioonis võib mõjutada organismi tsüaniidikoormus, sest tsüanokobalamiinil leiti olevat 2...3 korda väiksem poolestusaeg kui üldkobalamiinidel-(III) tervetel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Narkoosis olevatel küülikutel avaldas hüdroksükobalamiin hemodünaamilisi toimeid (suurenenud keskmine vererõhk ja totaalne perifeerne resistentsus, alanenud südame löögimaht), mis on seotud tema lämmastikoksiidi siduva omadusega.

Ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Maks ja neerud leiti olevat peamised sihtorganid. Siiski täheldati leide vaid kliinilistest maksimaalsetest annustest suuremate annuste manustamisel ning seetõttu on nende tähtsus kliinilisel kasutamisel piiratud. Eriti täheldati maksafibroosi koertel pärast 300 mg/kg hüdroksükobalamiini manustamist 4 nädala vältel. Selle leiu tähtsus inimesele on siiski ebatõenäoline, sest leidu ei täheldatud hüdroksükobalamiiniga läbi viidud lühiajalistes uuringutes.

Rottidel ja küülikutel täheldati 150 mg/kg ja kõrgematel igapäevastel annusetasemetel organogeneesi ajal arengut kahjustavat mürgistust, sealhulgas teratogeensust. 150 mg/kg vastab ligikaudu maksimaalsele inimestele soovitatavale annusele.

Meeste ja naiste fertiilsuse, samuti peri- ja postnataalse arengu kohta andmed puuduvad. Hüdroksükobalamiini ei ole hinnatud kartsinogeense potentsiaali suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Hüdroksükobalamiini seguga täheldati füüsikalist sobimatust (osakeste moodustumine) manustamiskõlblikuks muudetud lahuses järgmiste ravimitega: diasepaam, dobutamiin, dopamiin, fentanüül, nitroglütseriin, pentobarbitaal, fenütoiinnaatrium, propofool ja tiopentaal.

Hüdroksükobalamiini seguga täheldati keemilist sobimatust manustamiskõlblikuks muudetud lahuses järgmiste ravimitega: epinefriin, lidokaiinvesinikkloriid, adenosiin, atropiin, midasolaam, ketamiin, suksinüülkoliinkloriid, amiodaroonvesinikkloriid, naatriumvesinikkarbonaat, naatriumtiosulfaat, naatriumnitrit ja teada on antud ka askorbiinhappest. Seetõttu ei tohi neid ja teisi ravimeid manustada samaaegselt sama veenitee kaudu nagu hüdroksükobalamiini.

Hüdroksükobalamiini ja verepreparaatide (täisveri, erütrotsüütide preparaat, trombotsüütide kontsentraat ja värskest külmutatud plasma) samaaegset manustamist sama veenitee kaudu ei soovitata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ambulatoorse kasutamise eesmärgil võib Cyanokiti lühikeste perioodide vältel hoida muutlikul temperatuuril tavatransportimisel (15 päeva temperatuurivahemikus 5°C...40°C), kõrbes transportimisel (4 päeva temperatuurivahemikus 5°C...60°C) ja külmutamis-/sulatamistsüklites (15 päeva temperatuurivahemikus -20°C...40°C). Kui nende ajutiste tingimuste kestus on möödunud, tuleb ravim kasutuselt kõrvaldada.

Naatriumkloriidiga 9 mg/mL (0,9%) manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus püsib 6 tundi temperatuuril 2°C...40°C.

Mikrobioloogilisest aspektist peab ravimit kasutama kohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kasutaja kasutusvalmis ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest enne kasutamist ja see ei tohi tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüpi II värvitu 250 mL klaasviaal, suletud bromobutüülkummist korgiga ja plastkaanega alumiiniumkorgiga.

Iga pakend sisaldab kahte viaali (iga viaal pakitud ühte pappkarpi), kahte steriilset ülekandeseadet, ühte steriilset intravenoosse infusiooni komplekti ja ühte steriilset lühikest kateetrit lastele manustamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Iga viaal tuleb 100 mL lahendusvedelikuga manustamiskõlblikuks muuta, kasutades komplekti kuuluvat steriilset ülekandeseadet. Soovitav lahendusvedelik on naatriumkloriidi 9 mg/mL süstelahus (0,9%). Ainult siis, kui naatriumkloriidi 9 mg/mL süstelahus ei ole kättesaadav, võib kasutada ka Ringeri lahust laktaadiga või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahust.

Cyanokiti viaali tuleb lahuse segamiseks loksutada või pöörata ümber vähemalt 30 sekundi vältel. Viaali ei tohi raputada, sest see võib põhjustada vahu tekkimist ja muuta lahustumise kontrollimise raskemaks. Et manustamiskõlblikuks muudetud lahus on tumepunane lahus, võivad mõned lahustumata osad jääda märkamata. Kasutada tuleb pakendisse kuuluvat intravenoosse infusiooni manustamise komplekti, sest see sisaldab asjakohast filtrit, mis tuleb täita manustamiskõlblikuks muudetud lahusega. Vajadusel korrake seda protseduuri teise viaaliga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. november 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cyanokit 5 g infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 mL lahjendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Tumepunane kristalliline pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistuse ravi igas vanuses patsientidel.

Cyanokiti tuleb manustada koos asjakohaste dekontaminatsiooni- ja toetavate meetmetega (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus

Täiskasvanud. Cyanokiti algannus on 5 g (200 mL, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse valmismahht).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti algannus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Kehakaal kg	5	10	20	30	40	50	60
Algannus grammides milliliitrites	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Järgnev annus

Sõltuvalt mürgistuse raskusest ja kliinilisest vastusest (vt lõik 4.4) võidakse manustada ka teine annus.

Täiskasvanud. Cyanokiti järgnev annus on 5 g (200 mL, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse valmismahht).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti järgnev annus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Maksimaalne annus

Täiskasvanud. Maksimaalne soovitatav annus kokku on 10 g.

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on maksimaalne soovitatav annus kokku 140 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 10 g.

Neeru- ja maksakahjustus

Ehkki hüdroksükobalamiini ohutust ja tõhusust neeru- ja maksakahjustustega patsientidel uuritud ei ole, manustatakse Cyanokiti esmaabiravina ainult ägedate ja eluohtlike juhtumite korral ilma annuse kohandamise vajaduseta nendel patsientidel.

Manustamisviis

Cyanokiti algannus manustatakse intravenoosse infusioonina 15 minuti vältel.

Teise annuse intravenoosse infusioonina manustamise aeg ulatub 15 minutist (eriti ebastabiilsetel patsientidel) kuni 2 tunnini, põhinedes patsiendi seisundil.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Puuduvad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsüaniidimürgistuse ravis peab viivitamatut tähelepanu pöörama hingamisteede avatusele, piisavale hapnikuga varustamisele ja hüdratsioonile, kardiovaskulaarsele toetusele ning krampidega toimetulemisele. Kaaluda tuleb dekontaminatsioonimeetmeid vastavalt allika päritoluteele.

Cyanokit ei asenda hapnikravi ja ülalnimetatud meetmete rakendamist ei tohi edasi lükata.

Tsüaniidimürgistuse olemasolu ja ulatus on algselt sageli teadmata. Puudub laialt kasutatav, kiire ja kinnitav tsüaniidi veretest. Raviotsused tuleb teha kliinilise kulu ja/või tsüaniidimürgistuse märkide ja sümptomite alusel.

Tsüaniidimürgistust võib põhjustada suletud ruumis oleva tule suits, sissehingamine, suu kaudu manustamine või kokkupuude nahaga. Tsüaniidimürgistust põhjustavate allikate hulka kuuluvad vesiniktsüaniidhape ja selle soolad – tsüanogeenid – sh tsüanogeensed taimed, alifaatsed nitrilid või pikaajaline kokkupuude naatriumnitroprussiidiga.

Tsüaniidimürgistuse märgid ja sümptomid

Tsüaniidimürgistuse tavaliste märkide ja sümptomite hulka kuuluvad iiveldus, oksendamine, peavalu, muutuv psüühiline seisund (nt segasus, desorientatsioon), pitsitustunne rindkeres, düspnoe, tahhünoe või hüperpnoe (varajane), bradünoe või apnoe (hiline), hüpertensioon (varajane) või hüpotensioon (hiline), kardiovaskulaarne kollaps, krambid või kooma, müdriaas ja plasma laktaadi kontsentratsioon >8 mmol/l.

Paljude kannatanute korral, nt seoses terrorismiga või kemikaalikatastroofidega, võivad paanikasümptomid, sh tahhünoe ja oksendamine, imiteerida tsüaniidimürgistuse varaseid märke. Muutunud psüühilise seisundi (segasus ja desorientatsioon) ja/või müdriaasi olemasolu viitavad tõelisele tsüaniidimürgistusele.

Suitsu sissehingamine

Mitte kõikidel suitsu sissehinganud kannatanutel ei pruugi olla tsüaniidimürgistust, aga see võib esineda koos põletuste, trauma ja kokkupuutel veel muude toksiliste ainetega, mis raskendavad kliinilist pilti. Enne Cyanokiti manustamist on soovitatav kannatanuid kontrollida järgmiste näitajate suhtes:

- kokkupuude tulest tingitud suitsuga suletud piirkonnas,
- tahma olemasolu suu, nina ja/või orofaarünksi ümber,
- muutunud psüühiline seisund.

Selliste näitajate olemasolul on hüpotensioon ja/või laktaadi kontsentratsioon ≥ 10 mmol/l plasmas (suurem kui märkide ja sümptomite all viidatud, sest süsinikmonooksiid soodustab piimhappe atsideemiat) tõsine viide tsüaniidimürgistusele. Ülalnimetatud märkide olemasolul ei tohi viivitada Cyanokit-raviga, et saavutada plasma laktaadi kontsentratsiooni.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teadaolevat ülitundlikkust hüdroksükobalamiini või vitamiin B₁₂ suhtes tuleb enne Cyanokiti manustamist võtta arvesse kasu/riski hindamisel, sest hüdroksükobalamiini saavatel patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.8).

Neerude häired

Hüdroksükobalamiini saanud tervete vabatahtlike uriinis on täheldatud oksalaadi kristalle. Pärast teadaolevat tsüaniidimürgistust või selle kahtlustamisel hüdroksükobalamiinravi saanud patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest koos ägeda tubulaarse nekroosiga, neerufunktsiooni kahjustuse juhtudest ja kaltsiumoksalaadi kristallide esinemisest uriinis. Teatud olukordades vajati paranemiseks hemodialüüsi (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb pärast Cyanokiti manustamist ettevaatusabinõuna jälgida neerufunktsiooni (sh vere uurea- ja lämmastikusisaldust ning plasma kreatiniinisaldust) kuni 7 päeva pärast ravimi toime avaldumist.

Vererõhu tõus

Hüdroksükobalamiini saavatel patsientidel võib tekkida mööduv, tavaliselt asümptomaatiline vererõhu tõus. Vererõhu maksimaalset tõusu täheldati infusiooni manustamise lõppjärgus (vt lõik 4.8).

Mõju tsüaniidi sisaldusele vereanalüüsis

Hüdroksükobalamiin vähendab tsüaniidi kontsentratsiooni veres. Ehkki tsüaniidi kontsentratsiooni määramine veres ei ole kohustuslik ega tohi põhjustada viivitamist hüdroksükobalamiinraviga, võib see olla kasulik tsüaniidimürgistuse dokumenteerimiseks. Kui planeeritakse tsüaniidi taseme määramist veres, on soovitatav vereproov võtta enne ravi alustamist Cyanokitiga.

Toime põletuse hindamisele

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu naha punaseks värvida ja seetõttu häirida põletuse hindamist. Siiski vihjavad nahakahjustused, ödeem ja valu suurel määral põletustele.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu häirida laboratoorsete näitajate (nt kliiniline keemia, hematoloogilised, koagulatsiooni- ja uriiniinäitajad) määramist. *In vitro* katsed näitavad, et toime ulatus ja kestus sõltub paljudest faktoritest, nt hüdroksükobalamiini annusest, analüüdist, analüüdi kontsentratsioonist, meetodikast, analüsaatorist, kobalamiin-(III) sh tsüanokobalamiini kontsentratsioonidest ja osaliselt ka proovi võtmise ning mõõtmise vahelisest ajast.

Alljärgnev tabel põhineb tervete vabatahtlikega läbiviidud *in vitro* katsetel ja saadud farmakokineetilistel andmetel ning kirjeldab toimet laboratoorsetele analüüsidele, mis ilmneb pärast 5 g hüdroksükobalamiini annuse manustamist. Toime 10-grammise annuse manustamise järgselt kestab eeldatavalt veel 24 tundi kauem. Toime ulatus ja kestus tsüaniidimürgistusega patsientidel võib erineda sõltuvalt mürgistuse tugevusest. Sõltuvalt analüsaatorist võivad tulemused märkimisväärselt erineda ja seetõttu tuleb laboratoorsete analüüside tulemuste esitamisel ja tõlgendamisel olla ettevaatlik.

***In vitro* katsetes täheldatud hüdroksükobalamiini toime laboratoorsetele analüüsidele**

Laboratoorne näitaja	Toimet ei täheldatud	Kunstlikult suurenenud*	Kunstlikult vähenenud*	Ettearvamatud***	Toime kestus pärast 5 g-st annust
Kliiniline keemia	Kaltsium Naatrium Kaalium Kloriid Urea Gammaglutamüül-transferaas (GGT)	Kreatiniin Üld- ja konjugaatbilirubiin** Triglütseriidid Kolesterool Üldvalk Glükoos Albumiin Leelisfosfataas	Alaniinamino-transferaas (ALT) Amülaas	Fosfaat Kusihape Aspartaaminotransferaas (ASAT) Kreatiinkinaas (CK) Kreatiinkinaasi isoensüüm MB (CKMB) Laktaatdehüdrgenaas (LDH)	24 tundi, v.a bilirubiin (kuni 4 päeva)
Hematoloogia	Erütrotsüüdid Hematokrit Erütrotsüüdi keskmine maht (MCV) Leukotsüüdid Lümfotsüüdid Monotsüüdid Eosinofiilid Neutrofiilid Trombotsüüdid	Hemoglobiin (Hb) Keskmine hemoglobiini hulk erütrotsüüdis (MCH) Keskmine hemoglobiini-kontsentratsioon erütrotsüüdis (MCHC)			12-16 tundi
Koagulatsioon				Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) Protrombiiniaeg (PT) Quick või INR	24 tundi

* Täheldati $\geq 10\%$ toimet vähemalt ühes analüsaatoris

** Kunstlikult vähenenud diasooniummeetodit kasutades

*** Ebajärjekindlad tulemused

Kasutatud analüsaatorid: 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)

Hüdroksükobalamiin võib mõjutada kõiki uriini kolorimeetrilisi näitajaid. Toime nendele analüüsidele kestab tavaliselt 48 tundi pärast 5-grammise annuse manustamist, kuid võib kesta ka pikemat aega. Urotrakti kolorimeetrilisi analüüse tuleb tõlgendada ettevaatlikult nii kaua, kui uriini värvus on muutunud.

Toime koos hemodialüüsiga

Hüdroksükobalamiin võib oma tumepunase värvuse tõttu põhjustada hemodialüüsiseadmete väljalülitumist eksliku „verelekke“ tuvastamise tõttu. Sellega tuleb arvestada enne hemodialüüsi alustamist hüdroksükobalamiinravi saanud patsientidel.

Kasutamine koos teiste tsüaniidi antidootidega

Teiste tsüaniidi antidootide ohutus samaaegsel manustamisel Cyanokitiga ei ole teada (vt lõik 6.2). Kui on otsustatud manustada teist tsüaniidi antidooti koos Cyanokitiga, ei tohi neid ravimeid manustada samaaegselt samasse veeniteesse (vt lõik 6.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud teratogeenset toimet igapäevasel kokkupuutel organogeneesi vältel (vt lõik 5.3). Hüdroksükobalamiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid ja võimalik risk inimesele ei ole teada.

Siiski, arvestades:

- et ei manustata rohkem kui kaks hüdroksükobalamiini süsti,
- potentsiaalselt eluohtlikku seisundit,
- alternatiivse ravi puudumist,

võib hüdroksükobalamiini määrata rasedatele.

Kui rasedus on teada Cyanokit-ravi ajal või kui rasedusest saadakse teada Cyanokit-ravi järgselt, palutakse tervishoiutöötajatel viivitamatult anda müügiloa hoidjale ja/või tervishoiuasutusele teada ravimiga kokkupuutumisest raseduse ajal ning hoolikalt jälgida rasedust ja selle tulemust.

Imetamine

Hüdroksükobalamiin võib erituda inimese rinnapiima. Et hüdroksükobalamiini manustatakse potentsiaalselt eluohtlikes olukordades, ei ole imetamine selle kasutamisele vastunäidustatud. Andmete puudumise tõttu imetatavate imikute kohta on soovitatav imetamine katkestada pärast Cyanokiti manustamist.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes sai hüdroksükobalamiini kokku 347 inimest. 347 inimesest oli 245 patsiendil hüdroksükobalamiini manustamise ajal oletatav kokkupuude tsüaniidiga. Ülejäänud 102 inimest olid terved vabatahtlikud, kellel ei olnud hüdroksükobalamiini manustamise ajal kokkupuudet tsüaniidiga.

Kõrvaltoimete loetelu

Cyanokiti kasutamisega seoses on märgitud alljärgnevaid kõrvaltoimeid. Siiski ei ole olemasolevate andmete vähesuse tõttu võimalik määrata esinemissagedusi.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Lümfotsüütide osakaalu vähenemine.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, sh angioneurootiline ödeem, nahalööve, nõgestõbi ja kihelus.

Psühhiaatrilised häired

Rahutus.

Närvisüsteemi häired

Mäluhäired; peeringlus.

Silma kahjustused

Paistetud, ärritus, punetus.

Südame häired

Ventrikulaarsed ekstrasüstolid. Tsüaniidimürgistusega patsientidel täheldati südame löögisageduse kiirenemist.

Vaskulaarsed häired

Mööduv vererõhu tõus, mis laheneb tavaliselt mõne tunni jooksul; kuumahood. Tsüaniidimürgistusega patsiendil täheldati vererõhu alanemist.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Pleuraefusioon, düspnoe, pitsitustunne kurgus, kurgukuivus, ebamugavustunne rindkeres.

Seedetrakti häired

Ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, oksendamine, iiveldus, düsfaagia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Naha ja limaskestade pöörduv punaseks värvumine: enamikul patsientidest kestab see kuni 15 päeva pärast Cyanokiti manustamist.

Pustuloosne lööve, mis võib kesta mitu nädalat, kahjustades peamiselt nägu ja kaela.

Neerude ja kuseteede häired

- Äge neerupuudulikkus koos ägeda tubulaarse nekroosiga, neerufunktsiooni kahjustus, kaltsiumoksalaadi kristallide esinemine uriinis (vt lõik 4.4).
- Uriini muutunud värvus: kõigil patsientidel värvub uriin tumepunaseks, eriti märkimisväärselt manustamisele järgneva esimese kolme päeva vältel. Uriini värvusemuutus võib kesta kuni 35 päeva pärast Cyanokiti manustamist (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Peavalu; süstekoha reaktsioon; perifeerne turse.

Uuringud

Cyanokit võib põhjustada plasma värvumist punaseks, mis võib omakorda põhjustada teatud laboratoorsete näitajate tasemete kunstlikku tõusu või langust (vt lõik 4.4).

Lapsed

Piiratud andmed hüdroksükobalamiinravi saanud laste (0-18-aastased) kohta ei näidanud ühtegi erinevust täiskasvanute ja laste hüdroksükobalamiini ohutusprofiili võrdlemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

15-grammiste annuste manustamisel ei ole teatatud konkreetsetest annusespetsiifilistest kõrvalreaktsioonidest. Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline. Sellistel asjaoludel võib hemodialüüs olla tõhus, kuid seda soovitatakse ainult hüdroksükobalamiiniga seotud märkimisväärse mürgistuse korral. Siiski võib hüdroksükobalamiin oma tumepunase värvuse tõttu häirida hemodialüüsiseadmete talitlust (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antidoodid, ATC-kood: V03AB33

Toimemehhanism

Hüdroksükobalamiini toime tsüaniidimürgistuse ravis põhineb tema võimel tsüaniididiooni tugevalt siduda. Hüdroksükobalamiini iga molekul suudab siduda ühe tsüaniididiooni, asendades trivalentse koobaltiooniga seotud hüdroksüligandi ja moodustades tsüanokobalamiini. Tsüanokobalamiin on stabiilne mittetoksiline ühend, mis eritub uriini.

Efektiivsus

Eetilistest kaalutlustest lähtudes kontrollitud tõhususe uuringuid inimestel läbi viidud ei ole.

- Loomade farmakoloogia

Hüdroksükobalamiini tõhusust uuriti kontrollitud uuringus tsüaniidiga mürgitatud täiskasvanud koertel. Koerte mürgitamiseks manustati neile intravenoosselt kaaliumtsüaniidi surmav annus. Seejärel said koerad naatriumkloriidi 9 mg/mL, 75 mg/kg või 150 mg/kg hüdroksükobalamiini, manustatuna intravenoosselt 7,5 minuti vältel. Annused 75 mg/kg ja 150 mg/kg vastavad inimesel ligikaudu hüdroksükobalamiini annustele vastavalt 5 g ja 10 g mitte ainult kehakaalu alusel, aga ka hüdroksükobalamiini maksimaalse kontsentratsiooni alusel seerumis (C_{max}) [üldkobalamiinid-(III), vt lõik 5.2].

Elulemus 4. tunnil ja 14. päeval oli märkimisväärselt suurem hüdroksükobalamiini annuste 75 mg/kg ja 150 mg/kg rühmades võrreldes koertega, kes said ainult 9 mg/mL naatriumkloriidi.

Tsüaniidiga mürgitatud koerte elulemus

Näitaja	Ravi		
	Naatriumkloriid 9 mg/mL (N=17)	Hüdroksükobalamiin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Elulemus 4. tunnil, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Elulemus 14. päeval, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatoloogiline uuring näitas ajukahjustusi, mis vastasid tsüaniidi poolt tekitatud hüpoksiale. Ajukahjustuste esinemissagedus oli märkimisväärselt väiksem koertel, kes said 150 mg/kg hüdroksükobalamiini võrreldes koertega, kes said 75 mg/kg hüdroksükobalamiini või 9 mg/kg naatriumkloriidi.

Hemodünaamiliste näitajate ja järgnevalt veregaaside, pH ja laktaadi kiire ning täielik taastumine pärast tsüaniidimürgistust aitab tõenäoliselt kaasa hüdroksükobalamiiniga ravitud koerte paremale tulemusele. Hüdroksükobalamiin vähendas täisveres tsüaniidi kontsentratsioone infusiooni lõpus väärtuselt 120 nmol/mL väärtusele 30...40 nmol/mL võrreldes väärtusega 70 nmol koertel, kes said ainult naatriumkloriidi annuse 9 mg/mL.

- Tsüaniidimürgistusega patsiendid

Hüdroksükobalamiini kui antidoodi tõhususe kliinilistes uuringutes osales kokku 245 patsienti oletatava või teadaoleva tsüaniidimürgistusega. 213 patsiendist, kelle kohta tulemus oli teada, jäi ellu 58%. 89 patsiendist, kes surid, leiti 63-l südameseiskus, mis vihjab sellele, et paljudel nendest patsientidest oli peaaegu kindlalt parandamatu ajukahjustus enne hüdroksükobalamiini manustamist. 144 patsiendist, kellel ei olnud esialgset südameseiskumist ja kelle kohta tulemused olid teada, jäi ellu 118 (82%). Veelgi enam, 34 patsiendist, kellel oli teadaolevalt tsüaniidi surmavast annusest suurem kontsentratsioon ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), jäi pärast hüdroksükobalamiinravi ellu 21 (62%). Hüdroksükobalamiini manustamine seostus üldiselt vererõhu normaliseerumisega (süstoolne vererõhk $>90 \text{ mmHg}$) 17 patsiendil 21-st (81%), kellel oli pärast tsüaniidiga kokkupuudet madal vererõhk (süstoolne vererõhk >0 ja $\leq 90 \text{ mmHg}$). Juhtudel, mil neuroloogiline hindamine oli võimalik pikema aja vältel (96 patsienti 171 patsiendist, kellel olid neuroloogilised sümptomid enne hüdroksükobalamiini manustamist), ilmnas hüdroksükobalamiini saaval 51 (53%) patsiendil paranemine või täielik taastumine.

- Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes manustati hüdroksükobalamiini ligikaudu 50-le teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistusega 65-aastasele või vanemale kannatanule. Üldiselt oli hüdroksükobalamiini tõhusus nendel patsientidel sarnane noorematel patsientidel näidatuga.

- Lapsed

Dokumentatsioon tõhususe kohta on kättesaadav 54 lapse kohta. Laste keskmine vanus oli ligikaudu kuus aastat ja hüdroksükobalamiini keskmine annus oli ligikaudu 120 mg/kg kehakaalu kohta. Elulemus oli 41% ning sõltus väga suurel määral kliinilisest seisundist. 20 lapsest, kellel ei olnud esialgset südameseiskumist, jäi ellu 18 (90%), nendest 4 jääknähtudega. Üldiselt oli hüdroksükobalamiini tõhusus lastel sarnane täiskasvanutel näidatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Cyanokiti intravenooset manustamist ilmneb märkimisväärne sidumine plasmavalkude ja väikese molekulmassiga füsioloogiliste ühenditega, mis asendades hüdroksüligande, moodustavad erinevaid kobalamiini-(III) ühendeid. Moodustunud väikese molekulmassiga kobalamiinid-(III), sh hüdroksükobalamiin, on ajutised vabad kobalamiinid-(III); vabade ja valguga seotud kobalamiinide

kogum on üldkobalamiin-(III). Et kajastada kõikide derivaatide kogumi mõju, uuriti hüdroksükobalamiini asemel kobalamiinide-(III) farmakokineetikat, mis nõuab kontsentratsiooniühikut $\mu\text{g eq/mL}$ (s.t kobalamiin-(III) entiteet ilma spetsiifilise ligandita).

Ühekordse annuse Cyanokiti (2,5...10 g) manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele täheldati annusega võrdelist farmakokineetikat. Cyanokiti 5 g annuse (soovitav algannus) manustamise järgselt määrati vabade ja üldkobalamiinide-(III) keskmiseks C_{max} -i väärtuseks vastavalt 113 $\mu\text{g eq/mL}$ ja 579 $\mu\text{g eq/mL}$. Samamoodi määrati Cyanokiti 10 g annuse manustamise järgselt vabade ja üldkobalamiinide-(III) keskmiseks C_{max} -i väärtuseks vastavalt 197 $\mu\text{g eq/mL}$ ja 995 $\mu\text{g eq/mL}$. Vabade ja üldkobalamiinide-(III) valdav keskmine poolestusaeg oli annuste 5 g ja 10 g korral ligikaudu 26...31 tundi.

Uriini eritunud kobalamiinide-(III) keskmine koguhulk 72-tunnisel kogumisperioodil oli ligikaudu 60% Cyanokiti 5-grammise annuse korral ja ligikaudu 50% 10-grammise annuse korral. Kokkuvõttes arvutati, et uriini eritumise totaalkogus on vähemalt 60...70% manustatud annusest. Suurem osa uriini eritumisest toimus esimese 24 tunni jooksul, kuid punase värvusega uriini täheldati kuni 35 päeva vältel pärast manustamist intravenoosse infusioonina.

Annuse kohandamisel vastavalt kehakaalule ei ilmnenud meestel ja naistel pärast 5 g või 10 g Cyanokiti manustamist suuri erinevusi vabade ning üldkobalamiinide-(III) farmakokineetilistes näitajates plasmas ja urotrakts.

Tsüaniidimürgistusega patsientidel seob hüdroksükobalamiin eeldatavalt tsüaniidi, et moodustada tsüanokobalamiin, mis eritub uriini. Üldkobalamiinide-(III) farmakokineetilisi omadusi selles populatsioonis võib mõjutada organismi tsüaniidikoormus, sest tsüanokobalamiinil leiti olevat 2...3 korda väiksem poolestusaeg kui üldkobalamiinidel-(III) tervetel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Narkoosis olevatel küülikutel avaldas hüdroksükobalamiin hemodünaamilisi toimeid (suurenenud keskmine vererõhk ja totaalne perifeerne resistentsus, alanenud südame löögimaht), mis on seotud tema lämmastikoksiidi siduva omadusega.

Ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Maks ja neerud leiti olevat peamised sihtorganid. Siiski täheldati leide vaid kliinilistest maksimaalsetest annustest suuremate annuste manustamisel ning seetõttu on nende tähtsus kliinilisel kasutamisel piiratud. Eriti täheldati maksafibroosi koertel pärast 300 mg/kg hüdroksükobalamiini manustamist 4 nädala vältel. Selle leiu tähtsus inimesele on siiski ebatõenäoline, sest leidu ei täheldatud hüdroksükobalamiiniga läbi viidud lühiajalistes uuringutes.

Rottidel ja küülikutel täheldati 150 mg/kg ja kõrgematel igapäevastel annusetasemetel organogeneesi ajal arengut kahjustavat mürgistust, sealhulgas teratogeensust. 150 mg/kg vastab ligikaudu maksimaalsele inimestele soovitatavale annusele.

Meeste ja naiste fertiilsuse, samuti peri- ja postnataalse arengu kohta andmed puuduvad. Hüdroksükobalamiini ei ole hinnatud kartsinogeense potentsiaali suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Hüdroksükobalamiini seguga täheldati füüsikalist sobimatust (osakeste moodustumine) manustamiskõlblikuks muudetud lahuses järgmiste ravimitega: diasepaam, dobutamiin, dopamiin, fentanüül, nitroglütseriin, pentobarbitaal, fenütoiinnaatrium, propofool ja tiopentaal.

Hüdroksükobalamiini seguga täheldati keemilist sobimatust manustamiskõlblikuks muudetud lahuses järgmiste ravimitega: epinefriin, lidokaiinvesinikkloriid, adenosiin, atropiin, midasolaam, ketamiin, suksinüülkoliinkloriid, amiodaroonvesinikkloriid, naatriumvesinikkarbonaat, naatriumtiosulfaat, naatriumnitrit ja teada on antud ka askorbiinhapest.

Seetõttu ei tohi neid ja teisi ravimeid manustada samaaegselt sama veenitee kaudu nagu hüdroksükobalamiini.

Hüdroksükobalamiini ja verepreparaatide (täisveri, erütrotsüütide preparaati, trombotsüütide kontsentrati ja värskest külmutatud plasma) samaaegset manustamist sama veenitee kaudu ei soovitata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Ambulatoorse kasutamise eesmärgil võib Cyanokiti lühikeste perioodide vältel hoida muutlikul temperatuuril tavatransportimisel (15 päeva temperatuurivahemikus 5°C...40°C), kõrbes transportimisel (4 päeva temperatuurivahemikus 5°C...60°C) ja külmutamis-/sulatamistsüklites (15 päeva temperatuurivahemikus -20°C...40°C). Kui nende ajutiste tingimuste kestus on möödunud, tuleb ravim kasutuselt kõrvaldada.

Naatriumkloriidiga 9 mg/mL (0,9%) manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus püsib 6 tundi temperatuuril 2°C...40°C.

Mikrobioloogilisest aspektist peab ravimit kasutama kohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kasutaja kasutusvalmis ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest enne kasutamist ja see ei tohi tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüpi I värvitu 250 mL klaasviaal, suletud bromobutüülkummist korgiga ja plastkaanega alumiiniumkorgiga.

Iga pakend sisaldab ühte pappkarpi pakitud viaali, ühte steriilset ülekandeseadet, ühte steriilset intravenoosse infusiooni komplekti ja ühte steriilset lühikest kateetrit lastele manustamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Iga viaal tuleb 200 mL lahendusvedelikuga manustamiskõlblikuks muuta, kasutades komplekti kuuluvat steriilset ülekandeseadet. Soovitav lahendusvedelik on naatriumkloriidi 9 mg/mL

süstelahus (0,9%). Ainult siis, kui naatriumkloriidi 9 mg/mL süstelahus ei ole kättesaadav, võib kasutada ka Ringeri lahust laktaadiga või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahust.

Cyanokiti viaali tuleb lahuse segamiseks loksutada või pöörata ümber vähemalt 1 minuti vältel. Viaali ei tohi raputada, sest see võib põhjustada vahu tekkimist ja muuta lahustumise kontrollimise raskemaks. Et manustamiskõlblikuks muudetud lahus on tumepunane lahus, võivad mõned lahustumata osad jääda märkamata. Kasutada tuleb pakendisse kuuluvat intravenoosse infusiooni manustamise komplekti, sest see sisaldab asjakohast filtrit, mis tuleb täita manustamiskõlblikuks muudetud lahusega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. november 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Või

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Või

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 2,5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mL lahendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
Kaks viaali.
Kaks ülekandeseadet.
Üks intravenoosse infusiooni komplekt.
Üks lühike kateeter lastele manustamiseks.

Lahendusvedelik komplekti ei kuulu.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Teavet säilitamistingimuste kohta ambulatoorsel kasutamisel lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 2,5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mL lahendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
Üks viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 2,5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mL lahendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber, sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

KOOLITUSJUHEND MEDITSIINIPERSONALILE VÕI TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

„Kinnitada patsiendi haigusloo juurde:

Sellele patsiendile on manustatud Cyanokiti,

Cyanokit võib häirida põletuse hindamist (naha punane värvus) ja laboratoorseid analüüse ning põhjustada hemodialüüsiseadmete väljalülitumist (vt „Ravimi omaduste kokkuvõte“).

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 mL lahendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
Üks viaal
Üks ülekandeseade
Üks intravenoosse infusiooni komplekt.
Üks lühike kateeter lastele manustamiseks.

Lahendusvedelik komplekti ei kuulu.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Teavet säilitamistingimuste kohta ambulatoorsel kasutamisel lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 mL lahendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
Üks viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyanokit 5 g infusioonilahuse pulber
Hüdroksükobalamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 mL lahjendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.

3. ABIAINED

Abiaine: vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber, sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/420/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

KOOLITUSJUHEND MEDITSIIINIPERSONALILE VÕI TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

„Kinnitada patsiendi haigusloo juurde:

Sellele patsiendile on manustatud Cyanokiti,

Cyanokit võib häirida põletuse hindamist (naha punane värvus) ja laboratoorseid analüüse ning põhjustada hemodialüüsiseadmete väljalülitumist (vt „Ravimi omaduste kokkuvõte“).

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cyanokit 2,5 g infusioonilahuse pulber Hüdroksükobalamiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Cyanokit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cyanokiti kasutamist
3. Kuidas Cyanokiti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cyanokiti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cyanokit ja milleks seda kasutatakse

Cyanokit sisaldab toimeainet hüdroksükobalamiini.

Cyanokit on antidoot teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistuse raviks igas vanuses patsientidel.

Cyanokiti tuleb manustada koos asjakohaste dekontaminatsiooni- ja toetavate meetmetega.

Tsüaniid on väga mürgine kemikaal. Tsüaniidimürgistust võib põhjustada kokkupuude olme- ja tööstustulekahjudes tekkiva suitsuga, tsüaniidi sissehingamine või allaneelamine või tsüaniidi kokkupuude nahaga.

2. Mida on vaja teada enne Cyanokiti kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või teise tervishoiutöötajaga:

- kui te olete allergiline hüdroksükobalamiini või vitamiin B₁₂ suhtes. Nad peavad seda arvesse võtma enne teie ravimist Cyanokitiga;
- et te olete saanud Cyanokit-ravi, kui teile tuleb teha järgmist:
 - ükskõik millist vere- või uriinianalüüsi. Cyanokit võib muuta nende analüüsides tulemusi;
 - põletuse hindamist. Cyanokit võib seda hindamist segada, sest põhjustab naha punakat värvust;
 - hemodialüüsi. Cyanokit võib kuni verest eritumiseni (vähemalt 5,5 kuni 6,5 päeva) põhjustada hemodialüüsiseadmete väljalülitumist.
 - jälgida neerufunktsiooni: Cyanokit võib põhjustada neerupuudulikkust ja kristallide esinemist uriinis.

Muud ravimid ja Cyanokit

Teatage oma arstile või teisele tervishoiutöötajale, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arstile või teisele tervishoiutöötajale mõeldud täpsema teabe Cyanokiti samaaegse manustamise kohta koos teiste ravimitega leiate käesoleva pakendi infolehe lõpust (vt "Käsitsemisjuhised").

Rasedus ja imetamine

See ravim on erakorralises olukorras kasutatav ravim. Seda võib teile manustada raseduse ja imetamise ajal.

Kui te olite ravi ajal Cyanokitiga rase või arvate, et olite sel ajal rase, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Teie arst soovib teil imetamise lõpetada pärast ravi Cyanokitiga.

3. Kuidas Cyanokiti kasutada

Teie arst või tervishoiutöötaja manustab teile Cyanokiti veeni infusioonina. Te võite vajada üht või kaht infusiooni.

Cyanokiti esimest infusiooni manustatakse 15 minutit. Täiskasvanutel on algannus 5 g. Lastel on annus 70 mg kehakaalu kg kohta kuni maksimaalse annuseni 5 g. Kui te vajate teist infusiooni, kestab selle manustamine 15 minutist 2 tunnini. See sõltub mürgistuse tugevusest. Soovitatav maksimaalne koguannus on täiskasvanutel 10 g ja lastel 140 mg/kg kuni maksimaalselt 10 g.

Teie arstile või teisele tervishoiutöötajale mõeldud täpsema teabe Cyanokiti infusiooni valmistamise ja annuse määramise kohta leiate käesoleva pakendi infolehe lõpust (vt “Käsitsemisjuhised”).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allergia (ülitundlikkus)

Pöörduge **viivitamatult** oma arsti poole, kui teil tekivad käesoleva ravi ajal või pärast ravi järgmised sümptomid:

- silmade ümbruse, huulte, keele, kõri või käte turse
- hingamisraskus, hääle kähisemine, rääkimisraskus
- nahapunetus, nõgestõbi (urtikaaria) või sügelus.

Need kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest tähelepanu.

Südame ja vererõhuga seotud häired

- Sellised sümptomid nagu peavalu või pearinglus, sest neid võib põhjustada vererõhu tõus. Selline vererõhu tõus ilmneb eriti käesoleva ravi lõpus ja laheneb tavaliselt mõne tunni jooksul.
- Ebaregulaarne südame löögisagedus.
- Näopunetus (punastamine).

Tsüaniidimürgistusega patsientidel on täheldatud ka vererõhu tõusu ja südame kiirenenud löögisagedust.

Hingamise ja rindkeregaga seotud probleemid

- Vedelik rindkeres (pleuraefusioon)
- Hingamisraskus
- Pitsitustunne kurgus
- Kurgukuivus
- Surve rindkeres

Neerude ja kuseteedega seotud probleemid

- Neeruhaigused, nt äge neerufunktsiooni kahjustus ja kristallide esinemine uriinis.
- Uriini värvumine punaseks.

Kõigil patsientidel värvub uriin tumepunaseks, eriti märkimisväärselt manustamisele järgneva esimese kolme päeva vältel. Uriini värvusemuutus võib kesta kuni 35 päeva pärast Cyanokiti manustamist. Punaseks värvumine ei põhjusta teie organismis muid tagajärgi.

Seedetraktiga seotud probleemid

- Ebamugavustunne maos
- Seedehäire
- Diarröa
- Halb enesetunne (iiveldus)
- Halb olek (oksendamine)
- Neelamisraskus

Silmadega seotud probleemid

- Paistetud, ärritus, punetus

Nahareaktsioonid

- Enamikul patsientidest tekib pöörduv naha ja kehaõõnsusi katva kihi (limaskestade) punane värvus, mis võib kesta kuni 15 päeva pärast Cyanokiti manustamist.
- Villitaolised kahjustused nahal (pustuloosne lööve). Need võivad kesta mitu nädalat, kahjustades peamiselt nägu ja kaela.
- Põletik kehaosas, kuhu ravimit infusioonina manustati.

Muud kõrvaltoimed

- Rahutus
- Mäluhäired
- Pearinglus
- Peavalu
- Pahklude paistetud
- Teatud vere valgeliblede (lümfotsüütide) muutus vereanalüüsi tulemustes
- Värvunud plasma, mis võib põhjustada teatud laboratoorsete näitajate tasemete kunstlikku tõusu või langust.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cyanokiti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil, pappkarbil ja karbil pärast “Kõlblik kuni:/EXP”.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ambulatoorse kasutamise eesmärgil võib Cyanokiti lühikeste perioodide vältel hoida muutlikul temperatuuril:

- tavatransportimisel (15 päeva temperatuurivahemikus 5°C...40°C),
- kõrbes transportimisel (4 päeva temperatuurivahemikus 5°C...60°C) ja
- külmutamis-/sulatamistsüklites (15 päeva temperatuurivahemikus -20°C...40°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimusi lugege käesoleva pakendi infolehe lõpus olevast lõigust "Käsitsemisjuhised".

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cyanokit sisaldab

- Toimeaine on hüdroksükobalamiin. Üks viaal sisaldab 2,5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mL lahjendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.
- Teine koostisosa on on vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

Kuidas Cyanokit välja näeb ja pakendi sisu

Cyanokiti infusioonilahuse pulber on tumepunane kristalliline pulber, mida turustatakse klaasviaalis, suletud bromobutüülkummist korgiga ja plastkaanega alumiiniumkorgiga.

Iga pakend sisaldab kahte viaali (iga viaal pakitud ühte pappkarpi), kahte steriilset ülekandeseadet, ühte steriilset intravenoosse infusiooni komplekti ja ühte steriilset lühikest kateetrit lastele manustamiseks.

Müügiloa hoidja

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tootja

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

Või

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Või

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris

Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Käsitsemisjuhised

Tsüaniidimürgistuse ravis peab viivitamatult tähelepanu pöörama hingamisteede avatusele, piisavale hapnikuga varustamisele ja hüdratsioonile, kardiovaskulaarsele toetusele ning krampidega toimetulemisele. Kaaluda tuleb dekontaminatsioonimeetmeid vastavalt allika päritoluteele.

Cyanokit ei asenda hapnikravi ja ülalnimetatud meetmete rakendamist ei tohi edasi lükata.

Tsüaniidimürgistuse olemasolu ja ulatus on algselt sageli teadmata. Puudub laialt kasutatav, kiire ja kinnitav tsüaniidi veretest. Kui siiski planeeritakse tsüaniidi taseme määramist veres, on soovitatav vereproov võtta enne ravi alustamist Cyanokitiga. Otsused ravi kohta tuleb teha kliinilise kulu ja/või tsüaniidimürgistuse märkide ja sümptomite alusel. Tsüaniidimürgistuse kliinilise kahtluse korral soovitatakse tungivalt manustada viivitamatult Cyanokiti.

Cyanokiti valmistamine

Iga viaal tuleb **100 mL lahjendusvedelikuga** manustamiskõlblikuks muuta, kasutades komplekti kuuluvat steriilset ülekandeseadet. Soovitatav lahjendusvedelik on **naatriumkloriidi 9 mg/mL süstelahus (0,9%)**. Ainult siis, kui naatriumkloriidi 9 mg/mL (0,9%) süstelahus ei ole kättesaadav, võib kasutada ka Ringeri lahust laktaadiga või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahust.

Cyanokiti viaali tuleb lahuse segamiseks loksutada või pöörata ümber vähemalt 30 sekundi vältel. Viaali ei tohi raputada, sest see võib põhjustada vahu tekkimist ja muuta lahustumise kontrollimise raskemaks. Et manustamiskõlblikuks muudetud lahus on tumepunane lahus, võivad mõned lahustumata osad jääda märkamata. Kasutada tuleb pakendisse kuuluvat intravenoosse infusiooni manustamise komplekti, sest see sisaldab asjakohast filtrit, mis tuleb täita manustamiskõlblikuks muudetud lahusega. Vajadusel korrake seda protseduuri teise viaaliga.

Annustamine

Algannus

Täiskasvanud. Cyanokiti algannus on 5 g (2 x 100 mL).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti algannus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Kehakaal kg	5	10	20	30	40	50	60
Algannus grammides milliliitrites	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Järgnev annus

Sõltuvalt mürgistuse raskusest ja kliinilisest vastusest võidakse manustada ka teine annus.

Täiskasvanud. Cyanokiti järgnev annus on 5 g (2 x 100 mL).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealiseni (0-18-aastased) on Cyanokiti järgnev annus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Maksimaalne annus

Täiskasvanud. maksimaalne soovitatav annus kokku on 10 g.

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealiseni (0-18-aastased) on maksimaalne soovitatav annus kokku 140 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 10 g.

Neeru- ja maksakahjustus

Annuse kohandamine nendel patsientidel ei ole vajalik.

Manustamisviis

Cyanokiti algannus manustatakse intravenoosse infusioonina 15 minuti vältel.

Teise annuse intravenoosse infusioonina manustamise aeg ulatub 15 minutist (eriti ebastabiilsetel patsientidel) kuni 2 tunnini, põhinedes patsiendi seisundil.

Cyanokiti ja teiste ravimite samaaegne manustamine

Cyanokiti ei tohi segada teiste lahjendusvedelikega, v.a naatriumkloriidi 9 mg/mL (0,9%) süstelahusega või laktaadiga Ringeri lahusega või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahusega.

Mitmete elustamiskatsetel sageli kasutatavate valitud ravimite kasutamisel täheldati füüsikalist ja keemilist sobimatust, mistõttu neid ja teisi ravimeid ei tohi manustada samaaegselt sama intravenoosse süsteemiga, mille kaudu manustatakse hüdroksükobalamiini.

Kui verepreparaate (täisveri, erütrotsüütide preparaat, trombotsüütide kontsentratsioon ja värskest külmutatud plasma) ning hüdroksükobalamiini manustatakse samaaegselt, on soovitatav kasutada eraldi veeniteed (eelistatavalt vastaspoolsetel jäsemetel).

Kasutamine koos teiste tsüaniidi antidootidega. Keemilist sobimatust täheldati naatriumtiosulfaadiga ja naatriumnitritiga. Kui on otsustatud manustada teist tsüaniidi antidooti koos Cyanokitiga, ei tohi neid ravimeid manustada samaaegselt samasse veeniteesse.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamistabiilsus

Naatriumkloriidiga 9 mg/mL (0,9%) manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline kasutamistabiilsus püsib 6 tundi temperatuuril 2°C...40°C.

Mikrobioloogilisest aspektist peab ravimit kasutama kohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kasutaja kasutusvalmis ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest enne kasutamist ja see ei tohi tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cyanokit 5 g infusioonilahuse pulber Hüdroksükobalamiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Cyanokit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cyanokiti kasutamist
3. Kuidas Cyanokiti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cyanokiti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cyanokit ja milleks seda kasutatakse

Cyanokit sisaldab toimeainet hüdroksükobalamiini.

Cyanokit on antidoot teadaoleva või oletatava tsüaniidimürgistuse raviks igas vanuses patsientidel.

Cyanokiti tuleb manustada koos asjakohaste dekontaminatsiooni- ja toetavate meetmetega.

Tsüaniid on väga mürgine kemikaal. Tsüaniidimürgistust võib põhjustada kokkupuude olme- ja tööstustulekahjudes tekkiva suitsuga, tsüaniidi sissehingamine või allaneelamine või tsüaniidi kokkupuude nahaga.

2. Mida on vaja teada enne Cyanokiti kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või teise tervishoiutöötajaga:

- kui te olete allergiline hüdroksükobalamiini või vitamiin B₁₂ suhtes. Nad peavad seda arvesse võtma enne teie ravimist Cyanokitiga;
- et te olete saanud Cyanokit-ravi, kui teile tuleb teha järgmist:
 - ükskõik millist vere- või uriinianalüüsi. Cyanokit võib muuta nende analüüside tulemusi;
 - põletuse hindamist. Cyanokit võib seda hindamist segada, sest põhjustab naha punakat värvust;
 - hemodialüüsi. Cyanokit võib kuni verest eritumiseni (vähemalt 5,5 kuni 6,5 päeva) põhjustada hemodialüüsideadmete väljalülitumist.
 - jälgida neerufunktsiooni: Cyanokit võib põhjustada neerupuudulikkust ja kristallide esinemist uriinis.

Muud ravimid ja Cyanokit

Teatage oma arstile või teisele tervishoiutöötajale, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arstile või teisele tervishoiutöötajale mõeldud täpsema teabe Cyanokiti samaaegse manustamise kohta koos teiste ravimitega leiate käesoleva pakendi infolehe lõpust (vt “Käsitsemisjuhised”).

Rasedus ja imetamine

See ravim on erakorralises olukorras kasutatav ravim. Seda võib teile manustada raseduse ja imetamise ajal.

Kui te olite ravi ajal Cyanokitiga rase või arvate, et olite sel ajal rase, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Teie arst soovib teil imetamise lõpetada pärast ravi Cyanokitiga.

3. Kuidas Cyanokiti kasutada

Teie arst või tervishoiutöötaja manustab teile Cyanokiti veeni infusioonina. Te võite vajada üht või kaht infusiooni.

Cyanokiti esimest infusiooni manustatakse 15 minutit. Täiskasvanutel on algannus 5 g. Lastel on annus 70 mg kehakaalu kg kohta kuni maksimaalse annuseni 5 g. Kui te vajate teist infusiooni, kestab selle manustamine 15 minutist 2 tunnini. See sõltub mürgistuse tugevusest. Soovitatav maksimaalne koguannus on täiskasvanutel 10 g ja lastel 140 mg/kg kuni maksimaalselt 10 g.

Teie arstile või teisele tervishoiutöötajale mõeldud täpsema teabe Cyanokiti infusiooni valmistamise ja annuse määramise kohta leiate käesoleva pakendi infolehe lõpust (vt “Käsitsemisjuhised”).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allergia (ülitundlikkus)

Pöörduge **viivitamatult** oma arsti poole, kui teil tekivad käesoleva ravi ajal või pärast ravi järgmised sümptomid:

- silmade ümbruse, huulte, keele, kõri või käte turse
- hingamisraskus, hääle kähisemine, rääkimisraskus
- nahapunetus, nõgestõbi (urtikaaria) või sügelus.

Need kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest tähelepanu.

Südame ja vererõhuga seotud häired

- Sellised sümptomid nagu peavalu või pearinglus, sest neid võib põhjustada vererõhu tõus. Selline vererõhu tõus ilmneb eriti käesoleva ravi lõpus ja laheneb tavaliselt mõne tunni jooksul.
- Ebaregulaarne südame löögisagedus.
- Näopunetus (punastamine).

Tsüaniidimürgistusega patsientidel on täheldatud ka vererõhu tõusu ja südame kiirenenud löögisagedust.

Hingamise ja rindkeregaga seotud probleemid

- Vedelik rindkeres (pleuraefusioon)
- Hingamisraskus
- Pitsitustunne kurgus
- Kurgukuivus
- Surve rindkeres

Neerude ja kuseteedega seotud probleemid

- Neeruhaigused, nt äge neerufunktsiooni kahjustus ja kristallide esinemine uriinis.
- Uriini värvumine punaseks.

Kõigil patsientidel värvub uriin tumepunaseks, eriti märkimisväärselt manustamisele järgneva esimese kolme päeva vältel. Uriini värvusemuutus võib kesta kuni 35 päeva pärast Cyanokiti manustamist. Punaseks värvumine ei põhjusta teie organismis muid tagajärgi.

Seedetraktiga seotud probleemid

- Ebamugavustunne maos
- Seedehäire
- Diarröa
- Halb enesetunne (iiveldus)
- Halb olek (oksendamine)
- Neelamisraskus

Silmadega seotud probleemid

- Paistetud, ärritus, punetus

Nahareaktsioonid

- Enamikul patsientidest tekib pöörduv naha ja kehaõõnsusi katva kihi (limaskestade) punane värvus, mis võib kesta kuni 15 päeva pärast Cyanokiti manustamist.
- Villitaolised kahjustused nahal (pustuloosne lööve). Need võivad kesta mitu nädalat, kahjustades peamiselt nägu ja kaela.
- Põletik kehaosas, kuhu ravimit infusioonina manustati.

Muud kõrvaltoimed

- Rahutus
- Mäluhäired
- Pearinglus
- Peavalu
- Pahklude paistetud
- Teatud vere valgeliblede (lümfotsüütide) muutus vereanalüüsi tulemustes
- Värvunud plasma, mis võib põhjustada teatud laboratoorsete näitajate tasemete kunstlikku tõusu või langust.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cyanokiti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil, pappkarbil ja karbil pärast “Kõlblik kuni:/EXP”.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ambulatoorse kasutamise eesmärgil võib Cyanokiti lühikeste perioodide vältel hoida muutlikul temperatuuril:

- tavatransportimisel (15 päeva temperatuurivahemikus 5°C...40°C),
- kõrbes transportimisel (4 päeva temperatuurivahemikus 5°C...60°C) ja
- külmutamis-/sulatamistsüklites (15 päeva temperatuurivahemikus -20°C...40°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimusi lugege käesoleva pakendi infolehe lõpus olevast lõigust "Käsitsemisjuhised".

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cyanokit sisaldab

- Toimeaine on hüdroksükobalamiin. Viaal sisaldab 5 g hüdroksükobalamiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 mL lahjendusvedelikuga sisaldab üks milliliiter valmissegatud lahust 25 mg hüdroksükobalamiini.
- Teine koostisosa on vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks).

Kuidas Cyanokit välja näeb ja pakendi sisu

Cyanokiti infusioonilahuse pulber on tumepunane kristalliline pulber, mida turustatakse klaasviaalis, suletud bromobutüülkummist korgiga ja plastkaanega alumiiniumkorgiga.

Iga pakend sisaldab ühte pappkarpi pakitud ühte viaali, ühte steriilset ülekandeseadet, ühte steriilset intravenoosse infusiooni komplekti ja ühte steriilset lühikest kateetrit lastele manustamiseks.

Müügiloa hoidja

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Tootja

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

Või

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Või

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Käsitsemisjuhised

Tsüaniidimürgistuse ravis peab viivitamatut tähelepanu pöörama hingamisteede avatusele, piisavale hapnikuga varustamisele ja hüdratsioonile, kardiovaskulaarsele toetusele ning krampidega toimetulemisele. Kaaluda tuleb dekontaminatsioonimeetmeid vastavalt allika päritoluteele.

Cyanokit ei asenda hapnikravi ja ülalnimetatud meetmete rakendamist ei tohi edasi lükata.

Tsüaniidimürgistuse olemasolu ja ulatus on algselt sageli teadmata. Puudub laialt kasutatav, kiire ja kinnitav tsüaniidi veretest. Kui siiski planeeritakse tsüaniidi taseme määramist veres, on soovitatav vereproov võtta enne ravi alustamist Cyanokitiga. Otsused ravi kohta tuleb teha kliinilise kulu ja/või tsüaniidimürgistuse märkide ja sümptomite alusel. Tsüaniidimürgistuse kliinilise kahtluse korral soovitatakse tungivalt manustada viivitamatult Cyanokiti.

Cyanokiti valmistamine

Viaal tuleb **200 mL lahjendusvedelikuga** manustamiskõlblikuks muuta, kasutades komplekti kuuluvat steriilset ülekandeseadet. Soovitatav lahjendusvedelik on **naatriumkloriidi 9 mg/mL süstelahus (0,9%)**. Ainult siis, kui naatriumkloriidi 9 mg/mL (0,9%) süstelahus ei ole kättesaadav, võib kasutada ka Ringeri lahust laktaadiga või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahust.

Cyanokiti viaali tuleb lahuse segamiseks loksutada või pöörata ümber vähemalt 1 minuti vältel. Viaali ei tohi raputada, sest see võib põhjustada vahu tekkimist ja muuta lahustumise kontrollimise raskemaks. Et manustamiskõlblikuks muudetud lahus on tumepunane lahus, võivad mõned lahustumata osad jääda märkamata. Kasutada tuleb pakendisse kuuluvat intravenoosse infusiooni manustamise komplekti, sest see sisaldab asjakohast filtrit, mis tuleb täita manustamiskõlblikuks muudetud lahusega.

Annustamine

Algannus

Täiskasvanud. Cyanokiti algannus on 5 g (200 mL, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse valmismahht).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti algannus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Kehakaal kg	5	10	20	30	40	50	60
Algannus grammides milliliitrites	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Järgnev annus

Sõltuvalt mürgistuse raskusest ja kliinilisest vastusest võidakse manustada ka teine annus.

Täiskasvanud. Cyanokiti järgnev annus on 5 g (200 mL, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse valmismahht).

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on Cyanokiti järgnev annus 70 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 5 g.

Maksimaalne annus

Täiskasvanud. maksimaalne soovitatav annus kokku on 10 g.

Lapsed. Imikuealistest kuni noorukiealisteni (0-18-aastased) on maksimaalne soovitatav annus kokku 140 mg/kg kehakaalu kohta, mitte ületades annust 10 g.

Neeru- ja maksakahjustus

Annuse kohandamine nendel patsientidel ei ole vajalik.

Manustamisviis

Cyanokiti algannus manustatakse intravenoosse infusioonina 15 minuti vältel.

Teise annuse intravenoosse infusioonina manustamise aeg ulatub 15 minutist (eriti ebastabiilsetel patsientidel) kuni 2 tunnini, põhinedes patsiendi seisundil.

Cyanokiti ja teiste ravimite samaaegne manustamine

Cyanokiti ei tohi segada teiste lahjendusvedelikega, v.a naatriumkloriidi 9 mg/mL (0,9%) süstelahusega või laktaadiga Ringeri lahusega või glükoosi 50 mg/mL (5%) süstelahusega.

Mitmete elustamiskatsetel sageli kasutatavate valitud ravimite kasutamisel täheldati füüsikalist ja keemilist sobimatust, mistõttu neid ja teisi ravimeid ei tohi manustada samaaegselt sama intravenoosse süsteemiga, mille kaudu manustatakse hüdroksükobalamiini.

Kui verepreparaate (täisveri, erütrotsüütide preparaat, trombotsüütide kontsentraat ja värskelt külmutatud plasma) ning hüdroksükobalamiini manustatakse samaaegselt, on soovitatav kasutada eraldi veeniteed (eelistatavalt vastaspoolsetel jäsemetel).

Kasutamine koos teiste tsüaniidi antidootidega. Keemilist sobimatust täheldati naatriumtiosulfaadiga ja naatriumnitritiga. Kui on otsustatud manustada teist tsüaniidi antidooti koos Cyanokitiga, ei tohi neid ravimeid manustada samaaegselt samasse veeniteesse.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamisstabiilsus

Naatriumkloriidiga 9 mg/mL (0,9%) manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus püsib 6 tundi temperatuuril 2°C...40°C.

Mikrobioloogilisest aspektist peab ravimit kasutama kohe. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kasutaja kasutusvalmis ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest enne kasutamist ja see ei tohi tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C.