

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cyanokit 2,5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 2,5 g hidroksokobalamina.

Nakon rekonstitucije sa 100 mL otapala, jedan mL rekonstituirane otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Tamnocrveni kristalinični prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje dokazanog ili suspektnog trovanja cijanidom u svim dobnim skupinama.

Cyanokit treba primjenjivati s odgovarajućim suportivnim mjerama i mjerama dekontaminacije (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza

Odrasli: Početna doza lijeka Cyanokit je 5 g (2 x 100 mL).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) početna doza lijeka Cyanokit je 70 mg/kg tjelesne težine ne prelazeći 5 g.

Tjelesna težina u kg	5	10	20	30	40	50	60
Početna doza u g u mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Sljedeća doza

Ovisno o težini trovanja i kliničkom odgovoru (vidjeti dio 4.4) može biti potrebno primijeniti drugu dozu.

Odrasli: Sljedeća doza lijeka Cyanokit je 5 g (2 x 100 mL).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) sljedeća doza lijeka Cyanokit je 70 mg/kg tjelesne težine ne prelazeći 5 g.

Maksimalna doza

Odrasli: Ukupna najviša preporučena doza je 10 g.

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina) ukupna najviša preporučena doza je 140 mg/kg ne prelazeći 10 g.

Oštećenje bubrega i jetre

Iako sigurnost i djelotvornost hidroksokobalamina nije ispitivana kod oštećenja bubrega i jetre, Cyanokit se primjenjuje samo kao urgentna terapija u akutnim i po život opasnim situacijama u kojima nije potrebna prilagodba doze kod tih bolesnika.

Način primjene

Početna doza lijeka Cyanokit primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 15 minuta.

Brzina intravenske infuzije za drugu dozu varira od 15 minuta (za iznimno nestabilne bolesnike) do 2 sata, ovisno o stanju bolesnika.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Nema.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje trovanja cijanidom mora uključivati neodgodivu provjeru prohodnosti dišnih puteva, prikladnosti oksigenacije i hidracije, kardiovaskularnu potporu i liječenje napadaja. Nužno je razmotriti mjere dekontaminacije na temelju puta izlaganja.

Cyanokit ne nadoknađuje terapiju kisikom i ne smije odgoditi prethodno navedene mjere.

Prisutnost i stupanj trovanja cijanidom u početku su često nepoznati. Nije široko dostupno brzo potvrdno testiranje krvi na prisutnost cijanida. Odluku o liječenju mora se donijeti na temelju kliničke anamneze i/ili znakova i simptoma intoksikacije cijanidom.

Trovanje cijanidom može biti rezultat izlaganja dimu iz požara u zatvorenim prostorima, inhalacije, ingestije ili dermalne izloženosti. Izvori trovanja cijanidom uključuju cijanovodik i njegove soli, cijanogene, uključujući cijanogene biljke, alifatske nitrile ili produljeno izlaganje natrijevom nitroprusidu.

Znakovi i simptomi trovanja cijanidom

Česti znaci i simptomi trovanja cijanidom uključuju: mučninu, povraćanje, glavobolju, izmijenjeni mentalni status (npr. konfuzija, gubitak orijentacije), stezanje u prsima, dispneju, tahipneju ili hiperpneju (ranu), bradipneju ili apneju (kasnu), hipertenziju (ranu) ili hipotenziju (kasnu), kardiovaskularni kolaps, napadaje ili komu, midrijazu i plazmatske razine laktata > 8 mmol/l.

U slučajevima višestrukih nesreća poput terorističkih napada ili kemijske katastrofe, panični simptomi uključujući tahipneju i povraćanje mogu oponašati rane znakove trovanja cijanidom. Prisutnost izmijenjenog mentalnog statusa (konfuzija i dezorijentacija) i/ili midrijaza ukazuju na stvarno trovanje cijanidom.

Udisanje dimom

Ne moraju sve žrtve udisanja dima imati nužno i trovanje cijanidom, ali mogu imati opekline, traumu i biti izloženi dodatnim toksičnim tvarima koje pogoršavaju kliničku sliku. Prije primjene Cyanokita, preporučuje se provjeriti unesrećenu osobu na prisutnost sljedećeg:

- izlaganje dimu vatre u zatvorenom području
- čađa prisutna oko usta, nosa ili orofarinksa
- izmijenjeni mentalni status

U ovom okruženju hipotenzija i/ili koncentracije laktata u plazmi ≥ 10 mmol/l (više od onih navedenih u znakovima i simptomima zbog činjenice da ugljični monoksid pridonosi laktičkoj acidemiji) izrazito ukazuju na trovanje cijanidima. U prisutnosti prethodno navedenih znakova liječenje lijekom Cyanokit ne smije se odgoditi da se održi odgovarajuća koncentracija laktata u plazmi.

Reakcije preosjetljivosti

Utvrđenu preosjetljivost na hidroksokobalamin ili vitamin B₁₂ treba imati na umu kod razmatranja odnosa koristi i rizika prije primjene lijeka Cyanokit, jer se reakcije preosjetljivosti mogu pojaviti kod bolesnika koji primaju hidroksokobalamin (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji bubrega

U mokraći zdravih dobrovoljaca koji su dobili hidroksikobalamin opaženi su kristali oksalata. U bolesnika koji su nakon trovanja ili sumnje na trovanje cijanidom liječeni hidroksikobalaminom prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, oštećenje funkcije bubrega i prisutnost kristala kalcijevog oksalata u mokraći. U nekim je situacijama bila potrebna hemodijaliza kako bi se postigao oporavak (vidjeti dio 4.8).

Stoga je, kao mjeru opreza nakon primjene lijeka Cyanokit, potrebno redovito pratiti funkciju bubrega (uključujući ureu u krvi i kreatinin u serumu) do 7 dana od početka primjene lijeka.

Porast krvnog tlaka

Kod bolesnika koji primaju hidroksokobalamin može se javiti prolazni, općenito asimptomatski, porast krvnog tlaka. Maksimalni porast krvnog tlaka opažen je pri kraju infuzije (vidjeti dio 4.8).

Učinci na određivanje cijanida u krvi

Hidroksobalamin će sniziti koncentracije cijanida u krvi. Dok određivanje koncentracije cijanida u krvi nije potrebno te ne smije odgoditi liječenje hidroksokobalaminom, može biti korisno za dokumentiranje trovanja cijanidom. Ako se planira određivanje razine cijanida u krvi, preporučuje se uzimanje uzorka krvi prije početka liječenja lijekom Cyanokit.

Interferencija s procjenom opeklina

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može inducirati crveno obojenje kože i stoga može interferirati s procjenom opeklina. No, kožne lezije, edemi i bol snažno ukazuju na opekline.

Interferencije s laboratorijskim testovima

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može interferirati s određivanjem laboratorijskih parametara (primjerice, kliničke biokemije, hematologije, koagulacije i parametara urina). *In vitro* testovi indiciraju da je stupanj i trajanje interferencije ovisan o brojnim faktorima, kao što je doza hidroksokobalamina, analita, koncentracija analita, metodologija, analizator, koncentracija kobalamina-(III) uključujući cijanokobalamin, a djelomično i vrijeme između uzorkovanja i mjerenja.

Na temelju *in vitro* ispitivanja i farmakokinetičkih podataka dobivenih od zdravih dobrovoljaca sljedeća tablica opisuje interferencije s laboratorijskim testovima koje se mogu primijetiti nakon doze hidroksokobalamina od 5 g. Interferencija nakon primjene doze od 10 g može se očekivati da traje dodatnih 24 sata. Stupanj i trajanje interferencije kod bolesnika otrovanih cijanidom može se razlikovati prema težini intoksikacije. Rezultati mogu znatno varirati od jednog analizatora do drugog pa je stoga potreban oprez kod prijavljivanja i tumačenja laboratorijskih rezultata.

Primijećene *in vitro* interferencije hidroksokobalamina s laboratorijskim testovima

Laboratorijski parametar	Nisu primijećene interferencije	Umjetno povećani*	Umjetno smanjeni*	Nepredvidivi***	Trajanje interferencije nakon doze od 5 g
Klinička biokemija	kalcij natrij kalij kloridi urea gama glutamil transferaza (GGT)	kreatinin ukupni i konjugirani bilirubin** trigliceridi kolesterol ukupni proteini glukoza albumin alkalna fosfataza	alanin aminotransferaza (ALT) amilaza	fosfat mokraćna kiselina aspartat aminotransferaza (AST) kreatin kinaza (CK) izoenzim MB kreatin kinaza (CKMB) laktat dehidrogenaza (LDH)	24 sata uz iznimku bilirubina (do 4 dana)
Hematologija	eritrociti hematokrit srednja vrijednost korpuskularnog volumena (MCV) leukociti limfociti monociti eozinofili neutrofili trombociti	hemoglobin (Hb) srednja vrijednost korpuskularnog hemoglobina (MCH) srednja vrijednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima (MCHC)			12-16 sati
Koagulacija				aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) protrombinsko vrijeme (PV) brzo ili INR (internacionalni normirajući omjer)	24 sata

* $\geq 10\%$ interferencije primijećeno na najmanje jednom analizatoru

** Umjetno snižen primjenom diazo metode

*** Nedosljedni rezultati

Korišteni analizatori: 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)

Hidroksokobalamin može interferirati sa svim kolorimetrijskim parametrima urina. Učinci na te testove tipično traju 48 sati nakon doze od 5 g, ali mogu potrajati i dulje vrijeme. Potreban je oprez u interpretaciji urinarnih kolorimetrijskih testova, dok god je prisutna kromaturija.

Interferencija s hemodijalizom

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može uzrokovati prestanak rada uređaja za hemodijalizu zbog pogrešne detekcije „propuštanja krvi“. To se mora uzeti u obzir prije početka hemodijalize kod bolesnika liječenih hidroksokobalaminom.

Uporaba s drugim protuotrovom za cijanid

Sigurnost primjene drugih protuotrova za cijanid istodobno s lijekom Cyanokit nije utvrđena (vidjeti dio 6.2). Ako je donesena odluka da se primjeni drugi protuotrov za cijanide s lijekom Cyanokit, ti se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj cjevčici (vidjeti dio 6.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogene učinke nakon dnevne izloženosti tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni hidroksokobalamina kod trudnica i potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ipak uzeti u obzir:

- da se ne smiju primijeniti više od dvije injekcije hidroksokobalamina,
 - potencijalno po život opasno stanje,
 - nedostatak alternativnog liječenja,
- hidroksokobalamin se može dati trudnici.

U slučaju potvrđene trudnoće u vrijeme liječenja lijekom Cyanokit ili u slučaju da se trudnoća potvrdi nakon liječenja lijekom Cyanokit, zdravstveni djelatnici moraju odmah prijaviti izloženost tijekom trudnoće nositelju odobrenja i/ili nadležnim zdravstvenim institucijama i pomno nadzirati trudnoću i njen ishod.

Dojenje

S obzirom na to da se hidroksokobalamin primjenjuje u potencijalno po život opasnim situacijama, dojenje nije kontraindikacija njegovoj primjeni. U odsutnosti podataka kod dojene djece, preporučuje se prekid dojenja nakon primanja lijeka Cyanokit.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 347 ispitanika bilo je izloženo hidroksokobalaminu u kliničkim ispitivanjima. Od tih 347 ispitanika, kod 245 bolesnika se sumnjalo na izlaganje cijanidu u vrijeme primjene hidroksokobalamina. Preostala 102 ispitanika bili su zdravi dobrovoljci koji nisu bili izloženi cijanidu u vrijeme primjene hidroksokobalamina.

Popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene u vezi s primjenom lijeka Cyanokit. Međutim, zbog ograničenja dostupnih podataka, nije moguće primijeniti procjene učestalosti:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Pad postotka limfocita.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije uključujući angioneurotski edem, izbijanje kožnih promjena, urtikariju i pruritus.

Psihijatrijski poremećaji

Nemir.

Poremećaji živčanog sustava

Poremećaji pamćenja, omaglica.

Poremećaji oka

Oticanje, iritacija, crvenilo.

Srčani poremećaji

Ventrikularne ekstrasistole. Kod bolesnika otrovanih cijanidom opažen je porast brzine srčanih otkucaja.

Krvožilni poremećaji

Prolazni porast krvnog tlaka koji se obično povlači unutar nekoliko sati, navala vrućine. Pad krvnog tlaka primijećen je kod bolesnika otrovanih cijanidom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Pleuralni izljev, dispneja, stezanje u grlu, suho grlo, nelagoda u prsima.

Poremećaji probavnog sustava

Nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, povraćanje, mučnina, disfagija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Reverzibilna crvena boja kože i sluznica: u većine će se bolesnika javiti u razdoblju do 15 dana nakon primjene lijeka Cyanokit.

Pustularni osip koji može trajati i nekoliko tjedana, a zahvaća uglavnom lice i vrat.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, oštećenje funkcije bubrega, kristali kalcijevog oksalata u mokraći (vidjeti dio 4.4).
- Kromaturija: U svih će bolesnika mokraća biti izrazito tamnocrveno obojena tijekom prva tri dana nakon primjene lijeka. Obojenost mokraće može trajati do 35 dana nakon primjene lijeka Cyanokit (vidjeti dio 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Glavobolja, reakcije na mjestu injiciranja, periferni edem.

Pretrage

Cyanokit može uzrokovati promjenu boje plazme, koja može uzrokovati umjetno povišenje ili smanjenje razina određenih laboratorijskih parametara (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci kod djece (u dobi od 0 do 18 godina) liječene hidroksokobalaminom nisu pokazali nikakvu razliku u sigurnosnom profilu hidroksokobalamina između odraslih i djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Visoke doze od 15 mg bile su primjenjene bez prijavljenih specifičnih nuspojava povezanih s dozom. U slučaju predoziranja, liječenje je usmjereno na liječenje simptoma. Hemodijaliza može biti učinkovita u takvim okolnostima, ali je indicirana samo u slučaju značajne toksičnosti povezane s hidroksokobalaminom. Međutim, hidroksokobalamin, može zbog svoje intenzivno crvene boje, interferirati s radom uređaja za hemodijalizu (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuotrovi, ATK oznaka: V03AB33

Mehanizam djelovanja

Djelovanje hidroksokobalamina u liječenju trovanja cijanidom temelji se na njegovoj sposobnosti čvrstog vezanja iona cijanida. Jedna molekula hidroksokobalamina može vezati jedan ion cijanida nadomještanjem hidroksoliganda vezanog na trovalentni ion kobalta da stvori cijanokobalamin. Cijanokobalamin je stabilna, netoksična tvar koja se izlučuje u urin.

Djelotvornost

Ispitivanja djelotvornosti na ljudima nisu provedena zbog etičkih razloga.

- Farmakološka ispitivanja na životinjama

Učinkovitost hidroksokobalamina ispitana je u kontroliranom ispitivanju na odraslim psima otrovanima cijanidom. Psi su otrovani intravenskom primjenom smrtonosne doze kalijeva cijanida. Psi su potom primili natrijevog klorida 9 mg/mL, 75 mg/kg ili 150 mg/kg hidroksokobalamina koji se primjenjivao intravenski tijekom 7,5 minuta. Doze od 75 mg/kg i 150 mg/kg približno su jednake dozama od 5 i 10 g hidroksokobalamina kod ljudi i to ne samo na temelju tjelesne težine već i na temelju C_{max} hidroksokobalamina [ukupni kobalamini-(III), vidjeti dio 5.2].

Preživljavanje u 4. i 14. satu bilo je znatno veće pri dozama hidroksokobalamina od 75 mg/kg i 150 mg/kg u skupinama koje su primale hidroksokobalamin nego u usporedbi sa psima koji su primali samo natrijev klorid koncentracije 9 mg/mL:

Preživljavanje pasa otrovanih cijanidom

Parametar	Liječenje		
	Natrijev klorid 9 mg/mL (N=17)	Hidroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Preživljavanje nakon 4 sata, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Preživljavanje nakon 14 dana, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatološke analize pokazale su lezije mozga koje su bile sukladne s hipoksijom induciranom cijanidom. Incidencija lezija mozga bila je znatno niža kod pasa koji su primali 150 mg/kg hidroksokobalamina nego kod pasa koji su primali 75 mg/kg hidroksokobalamina ili natrijevog klorida 9 mg/mL.

Brzi i potpuni oporavak hemodinamike te naknadno plinova u krvi, pH i laktata nakon trovanja cijanidom, vjerojatno je povezan s boljim ishodom kod životinja liječenih hidroksokobalaminom. Hidroksokobalamin je smanjio razine cijanida u krvi s otprilike 120 nmol/mL na 30-40 nmol/mL do kraja infuzije u usporedbi s 70 nmol/mL u pasa koji su primali samo natrij klorid 9 mg/mL.

- Bolesnici otrovani cijanidom

Ukupno 245 bolesnika sa suspektim ili utvrđenim trovanjem cijanidom bili su uključeni u klinička ispitivanja djelotvornosti hidroksokobalamina kao protuotrova. Preživljavanje je iznosilo 58% kod 213 bolesnika čiji je ishod preživljavanja bio poznat. Od 89 bolesnika koji su umrli, otkriveno je da su njih 63 imali srčani arrest što ukazuje na to da su mnogi od tih bolesnika gotovo zasigurno pretrpjeli nepopravljiva oštećenja na mozgu prije primjene hidroksokobalamina. Od 144 bolesnika s poznatim ishodom liječenja koji nisu bili u srčanom arestu od samog početka njih 118 (82%) je preživjelo. Nadalje, u 34 bolesnika s poznatom koncentracijom cijanida iznad smrtonosnog praga ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) bolesnik je preživio nakon liječenja hidroksokobalaminom.

Primjena hidroksokobalamina bila je općenito povezana s normalizacijom krvnog tlaka (sistolički krvni tlak $> 90 \text{ mmHg}$) kod 17 od 21 bolesnika (81%) koji su imali nizak krvni tlak (sistolički krvni tlak > 0 i $\leq 90 \text{ mmHg}$) nakon izlaganja cijanidu. Kad je nakon nekog vremena bila moguća neurološka procjena, (96 bolesnika od njih 171 koji su imali neurološke simptome prije primjene hidroksokobalamina), 51 (53%) bolesnik koji je primao hidroksokobalamin pokazao je poboljšanje ili potpuni oporavak.

- Starije osobe

Približno 50 osoba starijih od 65 godina za koje je utvrđeno ili za koje se sumnja da su otrovani cijanidom primili su hidroksokobalamin u kliničkim ispitivanjima. Općenito je učinkovitost hidroksokobalamina kod tih bolesnika bila slična onoj kod mlađih bolesnika.

- Pedijatrijska populacija

Dokumentirani podaci o djelotvornosti dostupni su za 54 pedijatrijska bolesnika. Prosječna dob pedijatrijskih bolesnika iznosila je oko šest godina, a prosječna doza hidroksokobalamina oko 120 mg/kg tjelesne težine. Stopa preživljavanja od 41% znatno je ovisila o kliničkoj situaciji. Od 20 pedijatrijskih bolesnika bez početnog srčanog aresta, 18 (90%) je preživjelo, a od kojih 4 s posljedicama. Općenito je učinkovitost hidroksokobalamina kod pedijatrijskih bolesnika bila slična onoj kod odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene Cyanokita, događa se značajno vezivanje na proteine plazme i fiziološke tvari niske molekularne težine, kako bi nastali različiti kompleksi kobalamina-(III) zamjenom hidroksoliganda. Kompleksi kobalamina-(III) niske molekularne težine uključujući hidroksokobalamin nazivaju se slobodni kobalamini-(III); zbroj slobodnih i za proteine vezanih kobalamina nazivaju se ukupni kobalamini-(III). Kako bi se prikazala izloženost zbroja svih derivata, umjesto farmakokinetike hidroksokobalamina ispitivana je farmakokinetika kobalamina-(III), za što je bila potrebna jedinica koncentracije $\mu\text{g eq/mL}$ (tj. kobalamin-(III) bez specifičnog liganda).

Farmakokinetika proporcionalna dozi primijećena je nakon primjene jednokratne intravenske doze lijeka od 2,5 do 10 g lijeka Cyanokit kod zdravih dobrovoljaca. Srednja vrijednost C_{max} slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) od 113 i 579 $\mu\text{g eq/mL}$, određene su nakon doze od 5 g lijeka Cyanokit (preporučena početna doza). Slično tome, srednje vrijednosti C_{max} slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) od 197 i 995 $\mu\text{g eq/mL}$ određene su nakon doze od 10 g lijeka Cyanokit. Prevladavajuća srednja vrijednost poluvijeka slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) iznosila je približno od 26 do 31 sat pri dozama od 5 i 10 g.

Srednja vrijednost ukupne količine kobalamina-(III) izlučenog u urinu tijekom razdoblja prikupljanja od 72 sata iznosila je približno 60% doze od 5 g i približno 50% doze od 10 g Cyanokita. Ukupno gledano, izračunato je da se urinom izlučilo 60 do 70% primijenjene doze. Većina izlučivanja urinom dogodila se tijekom prva 24 sata, ali crvena boja urina zadržala se i do 35 dana nakon intravenske infuzije.

Kad su normalizirani po tjelesnoj težini, muški i ženski ispitanici nisu pokazali velike razlike u plazmatskim i urinarnim farmakokinetičkim parametrima slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) nakon primjene 5 g ili 10 g lijeka Cyanokit.

Kod bolesnika otrovanih cijanidom očekuje se da će hidroksokobalamin vezati cijanid kako bi nastao cijanokobalamin koji se izlučuje urinom. Na farmakokinetiku ukupnog kobalamina-(III) u ovoj populaciji može utjecati opterećenje cijanidom u tijelu, jer je prijavljeno da cijanokobalamin pokazuje 2–3 puta kraći poluvijek od ukupnih kobalamina-(III) kod zdravih dobrovoljaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod anesteziranih zečeva hidroksokobalamin je pokazao hemodinamičke učinke (povećana srednja vrijednost arterijskog tlaka i ukupna periferna rezistencija te smanjen minutni volumen srca) što se povezuje s njegovim svojstvima uklanjanja dušikova oksida.

Nije identificiran poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti. Nađeno je da su jetra i bubrezi glavni ciljni organi. Međutim, nalazi su primijećeni samo pri razinama izloženosti koje se smatraju višim od najviše izloženosti za ljude što ukazuje na ograničenu vrijednost za kliničku primjenu. Posebice je zamijećena fibroza jetre kod pasa nakon primjene hidroksokobalamina tijekom 4 tjedna pri 300 mg/kg. Važnost ovog nalaza za ljude nije vjerojatna jer ovaj događaj nije prijavljen u kratkoročnim ispitivanjima provedenim s hidroksokobalaminom.

Razvojna toksičnost, uključujući teratogenost zamijećena je kod štakora i kunića pri razinama doze od 150 mg/kg i višim primijenjenim dnevno tijekom organogeneze. Doza od 150 mg/kg odgovara približno najvišoj preporučenoj dozi za ljude.

Nisu dostupni podaci o muškoj i ženskoj plodnosti kao ni oni za perinatalni i postnatalni razvoj. Kancerogenost hidroksokobalamina nije ispitana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Fizikalna inkompatibilnost (nastanak čestica) primijećena je pri miješanju rekonstituirane otopine hidroksokobalamina i sljedećih lijekova: diazepama, dobutamina, dopamina, fentanila, nitroglicerina, pentobarbitala, fenitoinnatrija, propofola i tiopentala.

Kemijska inkompatibilnost primijećena je pri miješanju rekonstituirane otopine hidroksokobalamina i sljedećih lijekova: epinefrina, lidokainklorida, adenzina, atropina, midazolama, ketamina, suksinilkolinijeva klorida, amiodaronklorida, natrijeva bikarbonata, natrijeva tiosulfata, natrijeva nitrita te je prijavljena s askorbinskom kiselinom.

Posljedično, ti i drugi lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno kroz istu intravensku liniju kao i hidroksokobalamin.

Ne preporučuje se istodobna primjena hidroksokobalamina i krvnih proizvoda (pune krvi, koncentrata eritrocita, koncentrata trombocita i svježe smrznute plazme) u istoj intravenskoj liniji.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

U svrhu ambulantne primjene Cyanokit se može izložiti tijekom kraćih razdoblja promjenama temperature pri uobičajenom transportu (15 dana izložen rasponu temperatura od 5 °C do 40 °C), transportu u pustinji (4 dana izložen temperaturama u rasponu od 5 °C do 60 °C) i ciklusima smrzavanja/odmrzavanja (15 dana izložen temperaturnim rasponima od -20 °C do 40 °C). Ako su ovi privremeni uvjeti prekoračeni, lijek se mora baciti.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine rekonstituirane s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) iznosi 6 sati pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene, odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 6 sati pri 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena (tip II), bezbojna bočica od 250 mL zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem s plastičnim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži dvije bočice (svaka bočica pakirana zasebno u kartonskoj kutiji), dva uređaja za sterilni prijenos, jedan sterilni set za intravensku infuziju i jedan sterilni kratki kateter za primjenu kod djece.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Svaku bočicu treba rekonstituirati sa 100 mL otapala uporabom priloženog uređaja za sterilni prijenos. Preporučeno otapalo je otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju. Ringerova otopina s laktatom ili otopina glukoze 50 mg/mL (5%) za injekciju mogu se koristiti samo ako otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju nije dostupna.

Bočicu Cyanokita treba ljuljati ili okretati tijekom najmanje 30 sekundi kako bi se promiješala otopina. Bočicu se ne smije tresti jer potresanje može uzrokovati stvaranje pjene, i time otežati provjeru rekonstitucije. S obzirom na to da je rekonstituirana otopina tamnocrvene boje, neke netopljive čestice možda se neće vidjeti. Iz tog razloga mora se koristiti set za intravensku infuziju koji se nalazi u priboru, jer uključuje odgovarajući filter te ga treba pripremiti rekonstituiranom otopinom. Ako je potrebno, ponovite ovaj postupak s drugom bočicom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. studenog 2007.
Datum posljednje obnove: 20. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Cyanokit 5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 5 g hidroksokobalamina.

Nakon rekonstitucije s 200 mL otapala, jedan mL rekonstituirane otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Tamnocrveni kristalini prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje dokazanog ili suspektog trovanja cijanidom u svim dobnim skupinama.

Cyanokit treba primjenjivati s odgovarajućim suportivnim mjerama i mjerama dekontaminacije (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza

Odrasli: Početna doza lijeka Cyanokit je 5 g (200 mL, potpuni volumen rekonstituirane otopine).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) početna doza lijeka Cyanokit je 70 mg/kg tjelesne težine ne prelazeći 5 g.

Tjelesna težina u kg	5	10	20	30	40	50	60
Početna doza u g u mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Sljedeća doza

Ovisno o težini trovanja i kliničkom odgovoru (vidjeti dio 4.4) može biti potrebno primijeniti drugu dozu.

Odrasli: Sljedeća doza lijeka Cyanokit je 5 g (200 mL potpunog volumena rekonstituirane otopine).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) sljedeća doza lijeka Cyanokit je 70 mg/kg tjelesne težine ne prelazeći 5 g.

Maksimalna doza

Odrasli: Ukupna najviša preporučena doza je 10 g.

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina) ukupna najviša preporučena doza je 140 mg/kg ne prelazeći 10 g.

Oštećenje bubrega i jetre

Iako sigurnost i djelotvornost hidroksokobalamina nije ispitivana kod oštećenja bubrega i jetre, Cyanokit se primjenjuje samo kao urgentna terapija u akutnim i po život opasnim situacijama u kojima nije potrebna prilagodba doze kod tih bolesnika.

Način primjene

Početna doza lijeka Cyanokit primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 15 minuta.

Brzina intravenske infuzije za drugu dozu varira od 15 minuta (za iznimno nestabilne bolesnike) do 2 sata, ovisno o stanju bolesnika.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Nema.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje trovanja cijanidom mora uključivati neodgodivu provjeru prohodnosti dišnih puteva, prikladnosti oksigenacije i hidracije, kardiovaskularnu potporu i liječenje napadaja. Nužno je razmotriti mjere dekontaminacije na temelju puta izlaganja.

Cyanokit ne nadoknađuje terapiju kisikom i ne smije odgoditi prethodno navedene mjere.

Prisutnost i stupanj trovanja cijanidom u početku su često nepoznati. Nije široko dostupno brzo potvrdno testiranje krvi na prisutnost cijanida. Odluku o liječenju mora se donijeti na temelju kliničke anamneze i/ili znakova i simptoma intoksikacije cijanidom.

Trovanje cijanidom može biti rezultat izlaganja dimu iz požara u zatvorenim prostorima, inhalacije, ingestije ili dermalne izloženosti. Izvori trovanja cijanidom uključuju cijanovodik i njegove soli, cijanogene, uključujući cijanogene biljke, alifatske nitrile ili produljeno izlaganje natrijevom nitroprusidu.

Znakovi i simptomi trovanja cijanidom

Česti znaci i simptomi trovanja cijanidom uključuju: mučninu, povraćanje, glavobolju, izmijenjeni mentalni status (npr. konfuzija, gubitak orijentacije), stezanje u prsima, dispneju, tahipneju ili hiperpneju (ranu), bradipneju ili apneju (kasnu), hipertenziju (ranu) ili hipotenziju (kasnu), kardiovaskularni kolaps, napadaje ili komu, midrijazu i plazmatske razine laktata > 8 mmol/l.

U slučajevima višestrukih nesreća poput terorističkih napada ili kemijske katastrofe, panični simptomi uključujući tahipneju i povraćanje mogu oponašati rane znakove trovanja cijanidom. Prisutnost izmijenjenog mentalnog statusa (konfuzija i dezorijentacija) i/ili midrijaza ukazuju na stvarno trovanje cijanidom.

Udisanje dimom

Ne moraju sve žrtve udisanja dima imati nužno i trovanje cijanidom, ali mogu imati opekline, traumu i biti izloženi dodatnim toksičnim tvarima koje pogoršavaju kliničku sliku. Prije primjene Cyanokita, preporučuje se provjeriti unesrećenu osobu na prisutnost sljedećeg:

- izlaganje dimu vatre u zatvorenom području
- čađa prisutna oko usta, nosa ili orofarinksa
- izmijenjeni mentalni status

U ovom okruženju hipotenzija i/ili koncentracije laktata u plazmi ≥ 10 mmol/l (više od onih navedenih u znakovima i simptomima zbog činjenice da ugljični monoksid pridonosi laktičkoj acidemiji) izrazito ukazuju na trovanje cijanidima. U prisutnosti prethodno navedenih znakova liječenje lijekom Cyanokit ne smije se odgoditi da se održi odgovarajuća koncentracija laktata u plazmi.

Reakcije preosjetljivosti

Utvrđenu preosjetljivost na hidroksokobalamin ili vitamin B₁₂ treba imati na umu kod razmatranja odnosa koristi i rizika prije primjene lijeka Cyanokit, jer se reakcije preosjetljivosti mogu pojaviti kod bolesnika koji primaju hidroksokobalamin (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji bubrega

U mokraći zdravih dobrovoljaca koji su dobili hidroksikobalamin opaženi su kristali oksalata. U bolesnika koji su nakon trovanja ili sumnje na trovanje cijanidom liječeni hidroksikobalaminom prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, oštećenje funkcije bubrega i prisutnost kristala kalcijevog oksalata u mokraći. U nekim je situacijama bila potrebna hemodijaliza kako bi se postigao oporavak (vidjeti dio 4.8).

Stoga je, kao mjeru opreza nakon primjene lijeka Cyanokit, potrebno redovito pratiti funkciju bubrega (uključujući ureu u krvi i kreatinin u serumu) do 7 dana od početka primjene lijeka.

Porast krvnog tlaka

Kod bolesnika koji primaju hidroksokobalamin može se javiti prolazni, općenito asimptomatski, porast krvnog tlaka. Maksimalni porast krvnog tlaka opažen je pri kraju infuzije (vidjeti dio 4.8).

Učinci na određivanje cijanida u krvi

Hidroksobalamin će sniziti koncentracije cijanida u krvi. Dok određivanje koncentracije cijanida u krvi nije potrebno te ne smije odgoditi liječenje hidroksokobalaminom, može biti korisno za dokumentiranje trovanja cijanidom. Ako se planira određivanje razine cijanida u krvi, preporučuje se uzimanje uzorka krvi prije početka liječenja lijekom Cyanokit.

Interferencija s procjenom opekline

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može inducirati crveno obojenje kože i stoga može interferirati s procjenom opekline. No, kožne lezije, edemi i bol snažno ukazuju na opekline.

Interferencije s laboratorijskim testovima

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može interferirati s određivanjem laboratorijskih parametara (primjerice, kliničke biokemije, hematologije, koagulacije i parametara urina). *In vitro* testovi indiciraju da je stupanj i trajanje interferencije ovisan o brojnim faktorima, kao što je doza hidroksokobalamina, analita, koncentracija analita, metodologija, analizator, koncentracija kobalamina-(III) uključujući cijanokobalamin, a djelomično i vrijeme između uzorkovanja i mjerenja.

Na temelju *in vitro* ispitivanja i farmakokinetičkih podataka dobivenih od zdravih dobrovoljaca sljedeća tablica opisuje interferencije s laboratorijskim testovima koje se mogu primijetiti nakon doze hidroksokobalamina od 5 g. Interferencija nakon primjene doze od 10 g može se očekivati da traje dodatnih 24 sata. Stupanj i trajanje interferencije kod bolesnika otrovanih cijanidom može se razlikovati prema težini intoksikacije. Rezultati mogu znatno varirati od jednog analizatora do drugog pa je stoga potreban oprez kod prijavljivanja i tumačenja laboratorijskih rezultata.

Primijećene *in vitro* interferencije hidroksokobalamina s laboratorijskim testovima

Laboratorijski parametar	Nisu primijećene interferencije	Umjetno povećani*	Umjetno smanjeni*	Nepredvidivi***	Trajanje interferencije nakon doze od 5 g
Klinička biokemija	kalcij natrij kalij kloridi urea gama glutamil transferaza (GGT)	kreatinin ukupni i konjugirani bilirubin** trigliceridi kolesterol ukupni proteini glukoza albumin alkalna fosfataza	alanin aminotransferaza (ALT) amilaza	fosfat mokraćna kiselina aspartat aminotransferaza (AST) kreatin kinaza (CK) izoenzim MB kreatin kinaza (CKMB) laktat dehidrogenaza (LDH)	24 sata uz iznimku bilirubina (do 4 dana)
Hematologija	eritrociti hematokrit srednja vrijednost korpuskularnog volumena (MCV) leukociti limfociti monociti eozinofili neutrofili trombociti	hemoglobin (Hb) srednja vrijednost korpuskularnog hemoglobina (MCH) srednja vrijednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima (MCHC)			12-16 sati
Koagulacija				aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) protrombinsko vrijeme (PV) brzo ili INR (internacionalni normirajući omjer)	24 sata

* $\geq 10\%$ interferencije primijećeno na najmanje jednom analizatoru

** Umjetno snižen primjenom diazo metode

*** Nedosljedni rezultati

Korišteni analizatori: 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)

Hidroksokobalamin može interferirati sa svim kolorimetrijskim parametrima urina. Učinci na te testove tipično traju 48 sati nakon doze od 5 g, ali mogu potrajati i dulje vrijeme. Potreban je oprez u interpretaciji urinarnih kolorimetrijskih testova, dok god je prisutna kromaturija.

Interferencija s hemodijalizom

Zbog svoje intenzivne tamnocrvene boje, hidroksokobalamin može uzrokovati prestanak rada uređaja za hemodijalizu zbog pogrešne detekcije „propuštanja krvi“. To se mora uzeti u obzir prije početka hemodijalize kod bolesnika liječenih hidroksokobalaminom.

Uporaba s drugim protuotrovom za cijanid

Sigurnost primjene drugih protuotrova za cijanid istodobno s lijekom Cyanokit nije utvrđena (vidjeti dio 6.2). Ako je donesena odluka da se primjeni drugi protuotrov za cijanide s lijekom Cyanokit, ti se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj cjevčici (vidjeti dio 6.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogene učinke nakon dnevne izloženosti tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni hidroksokobalamina kod trudnica i potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ipak uzeti u obzir:

- da se ne smiju primijeniti više od dvije injekcije hidroksokobalamina,
 - potencijalno po život opasno stanje,
 - nedostatak alternativnog liječenja,
- hidroksokobalamin se može dati trudnici.

U slučaju potvrđene trudnoće u vrijeme liječenja lijekom Cyanokit ili u slučaju da se trudnoća potvrdi nakon liječenja lijekom Cyanokit, zdravstveni djelatnici moraju odmah prijaviti izloženost tijekom trudnoće nositelju odobrenja i/ili nadležnim zdravstvenim institucijama i pomno nadzirati trudnoću i njen ishod.

Dojenje

S obzirom na to da se hidroksokobalamin primjenjuje u potencijalno po život opasnim situacijama, dojenje nije kontraindikacija njegovoj primjeni. U odsutnosti podataka kod dojene djece, preporučuje se prekid dojenja nakon primanja lijeka Cyanokit.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 347 ispitanika bilo je izloženo hidroksokobalaminu u kliničkim ispitivanjima. Od tih 347 ispitanika, kod 245 bolesnika se sumnjalo na izlaganje cijanidu u vrijeme primjene hidroksokobalamina. Preostala 102 ispitanika bili su zdravi dobrovoljci koji nisu bili izloženi cijanidu u vrijeme primjene hidroksokobalamina.

Popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene u vezi s primjenom lijeka Cyanokit. Međutim, zbog ograničenja dostupnih podataka, nije moguće primijeniti procjene učestalosti:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Pad postotka limfocita.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije uključujući angioneurotski edem, izbijanje kožnih promjena, urtikariju i pruritus.

Psihijatrijski poremećaji

Nemir.

Poremećaji živčanog sustava

Poremećaji pamćenja, omaglica.

Poremećaji oka

Oticanje, iritacija, crvenilo.

Srčani poremećaji

Ventrikularne ekstrasistole. Kod bolesnika otrovanih cijanidom opažen je porast brzine srčanih otkucaja.

Krvožilni poremećaji

Prolazni porast krvnog tlaka koji se obično povlači unutar nekoliko sati, navala vrućine. Pad krvnog tlaka primijećen je kod bolesnika otrovanih cijanidom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Pleuralni izljev, dispneja, stezanje u grlu, suho grlo, nelagoda u prsima.

Poremećaji probavnog sustava

Nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, povraćanje, mučnina, disfagija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Reverzibilna crvena boja kože i sluznica: u većine će se bolesnika javiti u razdoblju do 15 dana nakon primjene lijeka Cyanokit.

Pustularni osip koji može trajati i nekoliko tjedana, a zahvaća uglavnom lice i vrat.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, oštećenje funkcije bubrega, kristali kalcijevog oksalata u mokraći (vidjeti dio 4.4).
- Kromaturija: U svih će bolesnika mokraća biti izrazito tamnocrveno obojena tijekom prva tri dana nakon primjene lijeka. Obojenost mokraće može trajati do 35 dana nakon primjene lijeka Cyanokit (vidjeti dio 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Glavobolja, reakcije na mjestu injiciranja, periferni edem.

Pretrage

Cyanokit može uzrokovati promjenu boje plazme, koja može uzrokovati umjetno povišenje ili smanjenje razina određenih laboratorijskih parametara (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci kod djece (u dobi od 0 do 18 godina) liječene hidroksokobalaminom nisu pokazali nikakvu razliku u sigurnosnom profilu hidroksokobalamina između odraslih i djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Visoke doze od 15 mg bile su primjenjene bez prijavljenih specifičnih nuspojava povezanih s dozom. U slučaju predoziranja, liječenje je usmjereno na liječenje simptoma. Hemodijaliza može biti učinkovita u takvim okolnostima, ali je indicirana samo u slučaju značajne toksičnosti povezane s hidroksokobalaminom. Međutim, hidroksokobalamin, može zbog svoje intenzivno crvene boje, interferirati s radom uređaja za hemodijalizu (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuotrovi, ATK oznaka: V03AB33

Mehanizam djelovanja

Djelovanje hidroksokobalamina u liječenju trovanja cijanidom temelji se na njegovoj sposobnosti čvrstog vezanja iona cijanida. Jedna molekula hidroksokobalamina može vezati jedan ion cijanida nadomještanjem hidroksoliganda vezanog na trovalentni ion kobalta da stvori cijanokobalamin. Cijanokobalamin je stabilna, netoksična tvar koja se izlučuje u urin.

Djelotvornost

Ispitivanja djelotvornosti na ljudima nisu provedena zbog etičkih razloga.

- Farmakološka ispitivanja na životinjama

Učinkovitost hidroksokobalamina ispitana je u kontroliranom ispitivanju na odraslim psima otrovanima cijanidom. Psi su otrovani intravenskom primjenom smrtonosne doze kalijeva cijanida. Psi su potom primili natrijevog klorida 9 mg/mL, 75 mg/kg ili 150 mg/kg hidroksokobalamina koji se primjenjivao intravenski tijekom 7,5 minuta. Doze od 75 mg/kg i 150 mg/kg približno su jednake dozama od 5 i 10 g hidroksokobalamina kod ljudi i to ne samo na temelju tjelesne težine već i na temelju C_{max} hidroksokobalamina [ukupni kobalamini-(III), vidjeti dio 5.2].

Preživljavanje u 4. i 14. satu bilo je znatno veće pri dozama hidroksokobalamina od 75 mg/kg i 150 mg/kg u skupinama koje su primale hidroksokobalamin nego u usporedbi sa psima koji su primali samo natrijev klorid koncentracije 9 mg/mL:

Preživljavanje pasa otrovanih cijanidom

Parametar	Liječenje		
	Natrijev klorid 9 mg/mL (N=17)	Hidroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Preživljavanje nakon 4 sata, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Preživljavanje nakon 14 dana, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatološke analize pokazale su lezije mozga koje su bile sukladne s hipoksijom induciranom cijanidom. Incidencija lezija mozga bila je znatno niža kod pasa koji su primali 150 mg/kg hidroksokobalamina nego kod pasa koji su primali 75 mg/kg hidroksokobalamina ili natrijevog klorida 9 mg/mL.

Brzi i potpuni oporavak hemodinamike te naknadno plinova u krvi, pH i laktata nakon trovanja cijanidom, vjerojatno je povezan s boljim ishodom kod životinja liječenih hidroksokobalaminom. Hidroksokobalamin je smanjio razine cijanida u krvi s otprilike 120 nmol/mL na 30-40 nmol/mL do kraja infuzije u usporedbi s 70 nmol/mL u pasa koji su primali samo natrij klorid 9 mg/mL.

- Bolesnici otrovani cijanidom

Ukupno 245 bolesnika sa suspektim ili utvrđenim trovanjem cijanidom bili su uključeni u klinička ispitivanja djelotvornosti hidroksokobalamina kao protuotrova. Preživljavanje je iznosilo 58% kod 213 bolesnika čiji je ishod preživljavanja bio poznat. Od 89 bolesnika koji su umrli, otkriveno je da su njih 63 imali srčani arrest što ukazuje na to da su mnogi od tih bolesnika gotovo zasigurno pretrpjeli nepopravljiva oštećenja na mozgu prije primjene hidroksokobalamina. Od 144 bolesnika s poznatim ishodom liječenja koji nisu bili u srčanom arestu od samog početka njih 118 (82%) je preživjelo. Nadalje, u 34 bolesnika s poznatom koncentracijom cijanida iznad smrtonosnog praga ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) bolesnik je preživio nakon liječenja hidroksokobalaminom.

Primjena hidroksokobalamina bila je općenito povezana s normalizacijom krvnog tlaka (sistolički krvni tlak $> 90 \text{ mmHg}$) kod 17 od 21 bolesnika (81%) koji su imali nizak krvni tlak (sistolički krvni tlak > 0 i $\leq 90 \text{ mmHg}$) nakon izlaganja cijanidu. Kad je nakon nekog vremena bila moguća neurološka procjena, (96 bolesnika od njih 171 koji su imali neurološke simptome prije primjene hidroksokobalamina), 51 (53%) bolesnik koji je primao hidroksokobalamin pokazao je poboljšanje ili potpuni oporavak.

- Starije osobe

Približno 50 osoba starijih od 65 godina za koje je utvrđeno ili za koje se sumnja da su otrovani cijanidom primili su hidroksokobalamin u kliničkim ispitivanjima. Općenito je učinkovitost hidroksokobalamina kod tih bolesnika bila slična onoj kod mlađih bolesnika.

- Pedijatrijska populacija

Dokumentirani podaci o djelotvornosti dostupni su za 54 pedijatrijska bolesnika. Prosječna dob pedijatrijskih bolesnika iznosila je oko šest godina, a prosječna doza hidroksokobalamina oko 120 mg/kg tjelesne težine. Stopa preživljavanja od 41% znatno je ovisila o kliničkoj situaciji. Od 20 pedijatrijskih bolesnika bez početnog srčanog aresta, 18 (90%) je preživjelo, a od kojih 4 s posljedicama. Općenito je učinkovitost hidroksokobalamina kod pedijatrijskih bolesnika bila slična onoj kod odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene Cyanokita, događa se značajno vezivanje na proteine plazme i fiziološke tvari niske molekularne težine, kako bi nastali različiti kompleksi kobalamina-(III) zamjenom hidroksoliganda. Kompleksi kobalamina-(III) niske molekularne težine uključujući hidroksokobalamin nazivaju se slobodni kobalamini-(III); zbroj slobodnih i za proteine vezanih kobalamina nazivaju se ukupni kobalamini-(III). Kako bi se prikazala izloženost zbroja svih derivata, umjesto farmakokinetike hidroksokobalamina ispitivana je farmakokinetika kobalamina-(III), za što je bila potrebna jedinica koncentracije $\mu\text{g eq/mL}$ (tj. kobalamin-(III) bez specifičnog liganda).

Farmakokinetika proporcionalna dozi primijećena je nakon primjene jednokratne intravenske doze lijeka od 2,5 do 10 g lijeka Cyanokit kod zdravih dobrovoljaca. Srednja vrijednost C_{max} slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) od 113 i 579 $\mu\text{g eq/mL}$, određene su nakon doze od 5 g lijeka Cyanokit (preporučena početna doza). Slično tome, srednje vrijednosti C_{max} slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) od 197 i 995 $\mu\text{g eq/mL}$ određene su nakon doze od 10 g lijeka Cyanokit. Prevladavajuća srednja vrijednost poluvijeka slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) iznosila je približno od 26 do 31 sat pri dozama od 5 i 10 g.

Srednja vrijednost ukupne količine kobalamina-(III) izlučenog u urinu tijekom razdoblja prikupljanja od 72 sata iznosila je približno 60% doze od 5 g i približno 50% doze od 10 g Cyanokita. Ukupno gledano, izračunato je da se urinom izlučilo 60 do 70% primijenjene doze. Većina izlučivanja urinom dogodila se tijekom prva 24 sata, ali crvena boja urina zadržala se i do 35 dana nakon intravenske infuzije.

Kad su normalizirani po tjelesnoj težini, muški i ženski ispitanici nisu pokazali velike razlike u plazmatskim i urinarnim farmakokinetičkim parametrima slobodnih i ukupnih kobalamina-(III) nakon primjene 5 g ili 10 g lijeka Cyanokit.

Kod bolesnika otrovanih cijanidom očekuje se da će hidroksokobalamin vezati cijanid kako bi nastao cijanokobalamin koji se izlučuje urinom. Na farmakokinetiku ukupnog kobalamina-(III) u ovoj populaciji može utjecati opterećenje cijanidom u tijelu, jer je prijavljeno da cijanokobalamin pokazuje 2–3 puta kraći poluvijek od ukupnih kobalamina-(III) kod zdravih dobrovoljaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod anesteziranih zečeva hidroksokobalamin je pokazao hemodinamičke učinke (povećana srednja vrijednost arterijskog tlaka i ukupna periferna rezistencija te smanjen minutni volumen srca) što se povezuje s njegovim svojstvima uklanjanja dušikova oksida.

Nije identificiran poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti. Nađeno je da su jetra i bubrezi glavni ciljni organi. Međutim, nalazi su primijećeni samo pri razinama izloženosti koje se smatraju višim od najviše izloženosti za ljude što ukazuje na ograničenu vrijednost za kliničku primjenu. Posebice je zamijećena fibroza jetre kod pasa nakon primjene hidroksokobalamina tijekom 4 tjedna pri 300 mg/kg. Važnost ovog nalaza za ljude nije vjerojatna jer ovaj događaj nije prijavljen u kratkoročnim ispitivanjima provedenim s hidroksokobalaminom.

Razvojna toksičnost, uključujući teratogenost zamijećena je kod štakora i kunića pri razinama doze od 150 mg/kg i višim primijenjenim dnevno tijekom organogeneze. Doza od 150 mg/kg odgovara približno najvišoj preporučenoj dozi za ljude.

Nisu dostupni podaci o muškoj i ženskoj plodnosti kao ni oni za perinatalni i postnatalni razvoj. Kancerogenost hidroksokobalamina nije ispitana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Fizikalna inkompatibilnost (nastanak čestica) primijećena je pri miješanju rekonstituirane otopine hidroksokobalamina i sljedećih lijekova: diazepama, dobutamina, dopamina, fentanila, nitroglicerina, pentobarbitala, fenitoinnatrija, propofola i tiopentala.

Kemijska inkompatibilnost primijećena je pri miješanju rekonstituirane otopine hidroksokobalamina i sljedećih lijekova: epinefrina, lidokainklorida, adenzina, atropina, midazolama, ketamina, suksinilkolinijeva klorida, amiodaronklorida, natrijeva bikarbonata, natrijeva tiosulfata, natrijeva nitrita te je prijavljena s askorbinskom kiselinom.

Posljedično, ti i drugi lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno kroz istu intravensku liniju kao i hidroksokobalamin.

Ne preporučuje se istodobna primjena hidroksokobalamina i krvnih proizvoda (pune krvi, koncentrata eritrocita, koncentrata trombocita i svježe smrznute plazme) u istoj intravenskoj liniji.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

U svrhu ambulantne primjene Cyanokit se može izložiti tijekom kraćih razdoblja promjenama temperature pri uobičajenom transportu (15 dana izložen rasponu temperatura od 5 °C do 40 °C), transportu u pustinji (4 dana izložen temperaturama u rasponu od 5 °C do 60 °C) i ciklusima smrzavanja/odmrzavanja (15 dana izložen temperaturnim rasponima od -20 °C do 40 °C). Ako su ovi privremeni uvjeti prekoračeni, lijek se mora baciti.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine rekonstituirane s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) iznosi 6 sati pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene, odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 6 sati pri 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena (tip I), bezbojna bočica od 250 mL zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem s plastičnim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu u kartonskoj kutiji, jedan uređaj za sterilni prijenos, jedan sterilni set za intravensku infuziju i jedan sterilni kratki kateter za primjenu kod djece.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Bočicu treba rekonstituirati sa 200 mL otapala uporabom priloženog uređaja za sterilni prijenos. Preporučeno otapalo je otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju. Ringerova otopina s laktatom ili otopina glukoze 50 mg/mL (5%) za injekciju mogu se koristiti samo ako otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju nije dostupna.

Bočicu Cyanokita treba lagano ljuljati ili okretati tijekom najmanje 1 minute kako bi se promiješala otopina. Bočicu se ne smije tresti jer potresanje može uzrokovati stvaranje pjene i time otežati provjeru rekonstitucije. S obzirom na to da je rekonstituirana otopina tamno crvene boje, neke netopljive čestice možda se neće vidjeti. Iz tog razloga mora se koristiti set za intravensku infuziju koji se nalazi u priboru jer uključuje odgovarajući filter te ga treba pripremiti rekonstituiranom otopinom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. studenog 2007.
Datum posljednje obnove: 20. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU
I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merck Santé S.A.S.
Centre de Production de Semoy
2, rue du Pressoir Vert
F-45400 Semoy
Francuska

Ili

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ili

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 2,5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 2,5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije sa 100 mL otapala, jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
Dvije bočice.
Dva uređaja za prijenos.
Jedan set za intravensku infuziju.
Jedan kratki kateter za primjenu kod djece.

Ovaj komplet ne sadrži otapalo.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Pročitajte Uputu o lijeku za uvjete čuvanja u ambulantnoj primjeni

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 2,5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 2,5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije sa 100 mL otapala, jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
Jedna bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 2,5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 2,5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije sa 100 mL otapala, jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju koji sadrži 2,5 g hidroksokobalamina.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

INFORMATIVNA NALJEPNICA ZA LIJEČNIKE I ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

„Mora se priložiti u bolesnikov zdravstveni karton:

Ovaj bolesnik je primio Cyanokit.

Cyanokit može interferirati s procjenom opekline (crveno obojenje kože) i laboratorijskim testovima te može uzrokovati prestanak rada uređaja za hemodijalizu (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka).“

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Bočica sadrži 5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije sa 200 mL otapala, jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju.
Jedna bočica.
Jedan uređaj za prijenos.
Jedan set za intravensku infuziju.
Jedan kratki kateter za primjenu kod djece.

Ovaj komplet ne sadrži otapalo.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Pročitajte Uputu o lijeku za uvjete čuvanja u ambulantnoj primjeni

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Bočica sadrži 5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije s 200 ml otapala, jedan ml pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
Jedna bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/07/420/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Cyanokit 5 g prašak za otopinu za infuziju
hidroksokobalamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Bočica sadrži 5 g hidroksokobalamina. Nakon rekonstitucije s 200 mL otapala, jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: kloridna kiselina (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju koji sadrži 5 g hidroksokobalamina.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
U venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/420/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

INFORMATIVNA NALJEPNICA ZA LIJEČNIKE I ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

„Mora se priložiti u bolesnikov zdravstveni karton:

Ovaj bolesnik je primio Cyanokit.

Cyanokit može interferirati s procjenom opekline (crveno obojenje kože) i laboratorijskim testovima te može uzrokovati prestanak rada uređaja za hemodijalizu (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka).“

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Cyanokit 2,5 g prašak za otopinu za infuziju hidroksokobalamin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.
To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cyanokit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cyanokit
3. Kako primjenjivati Cyanokit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cyanokit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cyanokit i za što se koristi

Cyanokit sadrži djelatnu tvar hidroksokobalamin.

Cyanokit je protuotrov za liječenje dokazanog ili sumnjivog trovanja cijanidom za sve dobne skupine. Cyanokit se primjenjuje zajedno s odgovarajućom dekontaminacijom i potpornim mjerama.

Cijanid je jako otrovna kemikalija. Trovanje cijanidom može biti uzrokovano izloženosti dimu iz kućanstva i industrijskih požara, udisanjem ili gutanjem cijanida ili kontaktom cijanida i kože.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cyanokit

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika

- Ako ste alergični na hidroksokobalamin ili vitamin B₁₂. To se mora uzeti u obzir prije liječenja Cyanokitom.
- Da ste bili liječeni Cyanokitom ako trebate sljedeće:
 - bilo koji test krvi ili mokraće. Cyanokit može izmijeniti rezultate tih testova.
 - procjene opekline. Cyanokit može utjecati na procjenu jer uzrokuje crvenu boju kože.
 - hemodijalizu. Cyanokit može uzrokovati prekid rada uređaja za dijalizu dok se ne ukloni iz krvi (tijekom najmanje 5,5 do 6,5 dana).
 - praćenje funkcije bubrega: Cyanokit može dovesti do zatajenja bubrega i kristala u mokraći

Drugi lijekovi i Cyanokit

Obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Detaljne upute za Vašeg liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika u vezi istodobne primjene Cyanokita s drugim lijekovima mogu se naći na kraju ove Upute o lijeku (vidjeti „Upute za rukovanje“).

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se primjenjuje u hitnim slučajevima. Može se primijeniti tijekom trudnoće i dojenja. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja lijekom Cyanokit, obratite se svom liječniku za savjet čim prije. Liječnik će Vam preporučiti prekid dojenja nakon liječenja lijekom Cyanokit.

3. Kako se primjenjivati Cyanokit

Vaš liječnik ili zdravstveni djelatnik dat će Vam Cyanokit infuzijom u venu. Možda ćete trebati jednu ili dvije infuzije.

Prvu infuziju lijeka Cyanokit primat ćete u trajanju od 15 minuta. Za odrasle osobe početna doza iznosi 5 g. Za djecu je početna doza 70 mg/kg/tjelesne težine do najviše 5 g. Ako trebate drugu infuziju, dobit ćete je u trajanju od 15 minuta do 2 sata. Ovisi o tome koliko je ozbiljno trovanje. Maksimalna ukupna preporučena doza je 10 g za odrasle i 140 mg/kg za djecu sve do najviše 10 g.

Detaljne upute za Vašeg liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika o načinu pripreme infuzije Cyanokita te određivanju doze mogu se naći na kraju ove Upute o lijeku (vidjeti „Upute za rukovanje“).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mogu se očekivati sljedeće nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Alergija (preosjetljivost)

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate sljedeće simptome tijekom ili nakon ovog liječenja:

- oticanje oko očiju, usana, jezika, grla ili ruku
- poteškoće pri disanju, promuklost, teškoće pri govoru
- crvenilo kože, koprivnjača (urtikarija) ili svrbež.

Te nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati neodgodivu pozornost.

Tegobe sa srcem i krvnim tlakom

- simptomi poput glavobolje ili omaglice mogu biti uzrokovani porastom krvnog tlaka. Porast krvnog tlaka javlja se posebice na kraju liječenja i obično se povuče unutar nekoliko sati nakon liječenja ovim lijekom
- nepravilni srčani otkucaji
- crvenilo lica (praćeno osjećajem vrućine).

Kod bolesnika koji su se otrovali cijanidom također su primijećeni pad tlaka krvi i brži srčani otkucaji.

Problemi s disanjem i prsima

- tekućina u prsima (pleuralni izljevi)
- poteškoće pri disanju
- osjećaj stezanja u grlu
- suho grlo
- pritisak u prsima.

Problemi s bubrezima i mokraćnim sustavom

- oštećenja bubrega kao što su akutno oštećenje funkcije bubrega i kristali u mokraći.
- crveno obojena mokraća.

Kod svih će bolesnika mokraća biti obojana izrazito tamnocrveno tijekom prva tri dana nakon primjene lijeka. Obojenje mokraće može trajati do 35 dana nakon primjene lijeka Cyanokit. Crveno obojenje mokraće nema drugih posljedica za Vaše tijelo.

Probavni (digestivni) problemi

- nelagoda u trbuhu
- loša probava
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- poteškoće pri gutanju.

Problemi s očima

- oticanje, iritacija, crvenilo.

Kožne reakcije

- većina bolesnika iskusit će prolazno obojenje kože u crveno kao i membrana koje oblažu šupljine tijela (sluznice) koje može trajati do 15 dana nakon primjene lijeka Cyanokit.
- promjene na koži nalik mjehurićima (pustularni osip). To stanje može trajati nekoliko tjedana i zahvaća uglavnom lice i vrat.
- upala dijela tijela na kojem je ubrizgavan lijek.

Druge nuspojave

- nemir
- problemi s pamćenjem
- omaglica
- glavobolja
- oticanje gležnjeva
- promjene u rezultatima testiranja krvi za određene tipove bijelih krvnih stanica (limfocita)
- obojena plazma koja može uzrokovati umjetno povišenje ili sniženje razina određenih laboratorijskih parametara.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cyanokit

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici, kartonskoj kutiji i pakiranju iza oznake „Rok valjanosti”.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

U svrhu ambulantne primjene, Cyanokit se može izložiti promjenama temperature tijekom kraćih razdoblja

- pri uobičajenom transportu (15 dana izložen rasponu temperatura od 5 °C do 40 °C),
- transportu u pustinji (4 dana izložen temperaturama u rasponu od 5 °C do 60 °C) i
- ciklusima smrzavanja/odmrzavanja (15 dana izložen temperaturnim rasponima od -20 °C do 40 °C).

Za uvjete čuvanja pripremljenog lijeka pogledajte „Upute za rukovanje“ na kraju ove Upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cyanokit sadrži

- Djelatna tvar je hidroksokobalamin. Jedna bočica sadrži 2,5 g hidroksokobalamina. Nakon pripreme za primjenu sa 100 mL otapala jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.
- Drugi sastojak je kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Cyanokit izgleda i sadržaj pakiranja

Cyanokit prašak za otopinu za infuziju je tamnocrveni kristalinični prašak koji se isporučuje u staklenoj bočici zatvorenoj bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži dvije bočice (svaka bočica pakirana zasebno u kartonskoj kutiji), dva uređaja za sterilni prijenos, jedan sterilni set za intravensku infuziju i jedan sterilni kratki kateter za primjenu kod djece.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Proizvođač

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

Ili

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ili

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim djelatnicima:

Upute za rukovanje

Liječenje trovanja cijanidom mora uključivati neodgodivu provjeru prohodnosti dišnih puteva, adekvatne oksigenacije i hidracije, kardiovaskularnu podršku i liječenje napadaja. Nužno je razmotriti mjere dekontaminacije na temelju puta izloženosti.

Cyanokit ne nadoknađuje terapiju kisikom i ne smije odgoditi prethodno navedene mjere.

Prisutnost i stupanj trovanja cijanidom u početku su često nepoznati. Nije široko dostupno brzo potvrdno testiranje krvi na prisutnost cijanida. Međutim, ako se planira određivanje razine cijanida u krvi, preporučuje se uzimanje uzorka krvi prije početka liječenja lijekom Cyanokit. Odluku o liječenju treba donijeti na temelju kliničke anamneze i/ili znakova i simptoma intoksikacije cijanidom. Ako postoji klinička sumnja na trovanje cijanidom, snažno se preporučuje da se Cyanokit primijeni bez odgode.

Priprema Cyanokita

Svaku bočicu treba rekonstituirati sa **100 mL otopala** uporabom priloženog uređaja za sterilni prijenos. Preporučeno otopalo je **otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju**. Ringerova otopina s laktatom ili otopina glukoze 50 mg/mL (5%) za injekciju mogu se koristiti samo ako otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju nije dostupna.

Bočicu Cyanokita treba ljuljati ili okretati tijekom najmanje 30 sekundi kako bi se promiješala otopina. Bočicu se ne smije tresti jer potresanje može uzrokovati stvaranje pjene i time otežati provjeru rekonstitucije. S obzirom na to da je rekonstituirana otopina tamnocrvene boje, neke netopljive čestice možda se neće vidjeti. Iz tog razloga mora se koristiti set za intravensku infuziju koji se nalazi u priboru, jer uključuje odgovarajući filter te ga treba pripremiti rekonstituiranom otopinom. Ako je potrebno, ponovite ovaj postupak s drugom bočicom.

Doziranje

Početna doza

Odrasli: Početna doza lijeka Cyanokit je 5 g (2 x 100 mL).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) početna doza lijeka Cyanokit iznosi 70 mg/kg tjelesne težine i ne premašuje 5 g.

Tjelesna težina u kg	5	10	20	30	40	50	60
Početna doza u g u mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Naknadna doza

Ovisno o težini trovanja i kliničkom odgovoru može biti potrebno primijeniti drugu dozu

Odrasli: Naknadna doza lijeka Cyanokit je 5 g (2 x 100 mL).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) naknadna doza lijeka Cyanokit iznosi 70 mg/kg tjelesne težine i ne premašuje 5 g.

Maksimalna doza

Odrasli: Ukupna najviša preporučena doza je 10 g.

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina) ukupna najviša preporučena doza je 140 mg/kg i ne premašuje 10 g.

Oštećenje bubrega i jetre

Kod tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Početna doza Cyanokita primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 15 minuta.

Brzina intravenske infuzije za drugu dozu varira od 15 minuta (za iznimno nestabilne bolesnike) do 2 sata, ovisno o stanju bolesnika.

Istodobna primjena Cyanokita i drugih lijekova

Cyanokit se ne smije miješati s drugim otopinama osim s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili Ringerovom otopinom laktata ili glukoze za injekciju 50 mg/mL (5%).

S obzirom na to da su primijećene fizikalne i kemijske inkompatibilnosti s brojnim odabranim lijekovima koji se često koriste prilikom oživljavanja, ti i drugi lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji kao i hidroksokobalamin.

Ako se krvni pripravci (puna krv, pakirani eritrociti, koncentracije trombocita i svježa smrznuta plazma) primjenjuju istodobno s hidroksokobalaminom, preporučuje se primjena zasebnih sustava za infuziju (po mogućnosti na suprotnim ekstremitetima).

Kombinacija s drugim protuotrovom za cijanid: Kemijska inkompatibilnost primijećena je s natrijevim tiosulfatom i natrijevim nitritom. Ako je odlučeno da će se uz Cyanokit primijeniti i drugi protuotrov za cijanid, ti lijekovi se ne smiju primjenjivati istodobno u istom kompletu za intravensku infuziju.

Stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) je 6 sati pri temperaturama od 2 °C do 40 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 6 sati pri 2 °C do 8 °C.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Cyanokit 5 g praška za otopinu za infuziju hidroksokobalamin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.
To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cyanokit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cyanokit
3. Kako primjenjivati Cyanokit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cyanokit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cyanokit i za što se koristi

Cyanokit sadrži djelatnu tvar hidroksokobalamin.

Cyanokit je protuotrov za liječenje dokazanog ili sumnjivog trovanja cijanidom za sve dobne skupine. Cyanokit se primjenjuje zajedno s odgovarajućom dekontaminacijom i potpornim mjerama.

Cijanid je jako otrovna kemikalija. Trovanje cijanidom može biti uzrokovano izloženosti dimu iz kućanstva i industrijskih požara, udisanjem ili gutanjem cijanida ili kontaktom cijanida i kože.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cyanokit

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika

- Ako ste alergični na hidroksokobalamin ili vitamin B₁₂. To se mora uzeti u obzir prije liječenja Cyanokitom.
- Da ste bili liječeni Cyanokitom ako trebate sljedeće:
 - bilo koji test krvi ili mokraće. Cyanokit može izmijeniti rezultate tih testova.
 - procjene opekline. Cyanokit može utjecati na procjenu jer uzrokuje crvenu boju kože.
 - hemodijalizu. Cyanokit može uzrokovati prekid rada uređaja za dijalizu dok se ne ukloni iz krvi (tijekom najmanje 5,5 do 6,5 dana).
 - praćenje funkcije bubrega: Cyanokit može dovesti do zatajenja bubrega i kristala u mokraći.

Drugi lijekovi i Cyanokit

Obavijestite svog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Detaljne upute za Vašeg liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika u vezi istodobne primjene Cyanokita s drugim lijekovima mogu se naći na kraju ove Upute o lijeku (vidjeti „Upute za rukovanje“).

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se primjenjuje u hitnim slučajevima. Može se primijeniti tijekom trudnoće i dojenja. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja lijekom Cyanokit, obratite se svom liječniku za savjet čim prije. Liječnik će Vam preporučiti prekid dojenja nakon liječenja lijekom Cyanokit.

3. Kako se primjenjivati Cyanokit

Vaš liječnik ili zdravstveni djelatnik dat će Vam Cyanokit infuzijom u venu. Možda ćete trebati jednu ili dvije infuzije.

Prvu infuziju lijeka Cyanokit primat ćete u trajanju od 15 minuta. Za odrasle osobe početna doza iznosi 5 g. Za djecu je početna doza 70 mg/kg/tjelesne težine do najviše 5 g. Ako trebate drugu infuziju, dobit ćete je u trajanju od 15 minuta do 2 sata. Ovisi o tome koliko je ozbiljno trovanje. Maksimalna ukupna preporučena doza je 10 g za odrasle i 140 mg/kg za djecu sve do najviše 10 g.

Detaljne upute za Vašeg liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika o načinu pripreme infuzije Cyanokita te određivanju doze mogu se naći na kraju ove Upute o lijeku (vidjeti „Upute za rukovanje“).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mogu se očekivati sljedeće nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Alergija (preosjetljivost)

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate sljedeće simptome tijekom ili nakon ovog liječenja:

- oticanje oko očiju, usana, jezika, grla ili ruku
- poteškoće pri disanju, promuklost, teškoće pri govoru
- crvenilo kože, koprivnjača (urtikarija) ili svrbež.

Te nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati neodgodivu pozornost.

Tegobe sa srcem i krvnim tlakom

- simptomi poput glavobolje ili omaglice mogu biti uzrokovani porastom krvnog tlaka. Porast krvnog tlaka javlja se posebice na kraju liječenja i obično se povuče unutar nekoliko sati nakon liječenja ovim lijekom
- nepravilni srčani otkucaji
- crvenilo lica (praćeno osjećajem vrućine).

Kod bolesnika koji su se otrovali cijanidom također su primijećeni pad tlaka krvi i brži srčani otkucaji.

Problemi s disanjem i prsima

- tekućina u prsima (pleuralni izljevi)
- poteškoće pri disanju
- osjećaj stezanja u grlu
- suho grlo
- pritisak u prsima.

Problemi s bubrezima i mokraćnim sustavom

- oštećenja bubrega kao što su akutno oštećenje funkcije bubrega i kristali u mokraći.
- crveno obojena mokraća.

Kod svih će bolesnika mokraća biti obojana izrazito tamnocrveno tijekom prva tri dana nakon primjene lijeka. Obojenje mokraće može trajati do 35 dana nakon primjene lijeka Cyanokit. Crveno obojenje mokraće nema drugih posljedica za Vaše tijelo.

Probavni (digestivni) problemi

- nelagoda u trbuhu
- loša probava
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- poteškoće pri gutanju.

Problemi s očima

- oticanje, iritacija, crvenilo.

Kožne reakcije

- većina bolesnika iskusit će prolazno obojenje kože u crveno kao i membrana koje oblažu šupljine tijela (sluznice) koje može trajati do 15 dana nakon primjene lijeka Cyanokit.
- promjene na koži nalik mjehurićima (pustularni osip). To stanje može trajati nekoliko tjedana i zahvaća uglavnom lice i vrat.
- upala dijela tijela na kojem je ubrizgavan lijek.

Druge nuspojave

- nemir
- problemi s pamćenjem
- omaglica
- glavobolja
- oticanje gležnjeva
- promjene u rezultatima testiranja krvi za određene tipove bijelih krvnih stanica (limfocita)
- obojena plazma koja može uzrokovati umjetno povišenje ili sniženje razina određenih laboratorijskih parametara.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cyanokit

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici, kartonskoj kutiji i pakiranju iza oznake „Rok valjanosti”.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

U svrhu ambulantne primjene, Cyanokit se može izložiti promjenama temperature tijekom kraćih razdoblja

- pri uobičajenom transportu (15 dana izložen rasponu temperatura od 5 °C do 40 °C),
- transportu u pustinji (4 dana izložen temperaturama u rasponu od 5 °C do 60 °C) i
- ciklusima smrzavanja/odmrzavanja (15 dana izložen temperaturnim rasponima od -20 °C do 40 °C).

Za uvjete čuvanja pripremljenog lijeka pogledajte „Upute za rukovanje“ na kraju ove Upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cyanokit sadrži

- Djelatna tvar je hidroksokobalamin. Bočica sadrži 5 g hidroksokobalamina. Nakon pripreme za primjenu sa 200 mL otapala jedan mL pripremljene otopine sadrži 25 mg hidroksokobalamina.
- Drugi sastojak je kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Cyanokit izgleda i sadržaj pakiranja

Cyanokit prašak za otopinu za infuziju je tamnocrveni kristalinični prašak koji se isporučuje u staklenoj bočici zatvorenoj bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu u kartonskoj kutiji, jedan uređaj za sterilni prijenos, jedan sterilni set za intravensku infuziju i jedan sterilni kratki kateter za primjenu kod djece.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Proizvođač

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

Ili

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ili

SERB
32 rue de Monceau

75008 Paris
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim djelatnicima:

Upute za rukovanje

Liječenje trovanja cijanidom mora uključivati neodgodivu provjeru prohodnosti dišnih puteva, adekvatne oksigenacije i hidracije, kardiovaskularnu podršku i liječenje napadaja. Nužno je razmotriti mjere dekontaminacije na temelju puta izloženosti.

Cyanokit ne nadoknađuje terapiju kisikom i ne smije odgoditi prethodno navedene mjere.

Prisutnost i stupanj trovanja cijanidom u početku su često nepoznati. Nije široko dostupno brzo potvrdno testiranje krvi na prisutnost cijanida. Međutim, ako se planira određivanje razine cijanida u krvi, preporučuje se uzimanje uzorka krvi prije početka liječenja lijekom Cyanokit. Odluku o liječenju treba donijeti na temelju kliničke anamneze i/ili znakova i simptoma intoksikacije cijanidom. Ako postoji klinička sumnja na trovanje cijanidom, snažno se preporučuje da se Cyanokit primijeni bez odgode.

Priprema Cyanokita

Bočicu treba rekonstituirati sa **200 mL otopala** uporabom priloženog uređaja za sterilni prijenos. Preporučeno otopalo je **otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju**. Ringerova otopina s laktatom ili otopina glukoze 50 mg/mL (5%) za injekciju mogu se koristiti samo ako otopina natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju nije dostupna.

Bočicu Cyanokita treba ljuljati ili okretati tijekom najmanje 1 minute kako bi se promiješala otopina. Bočicu se ne smije tresti jer potresanje može uzrokovati stvaranje pjene i time otežati provjeru rekonstitucije. S obzirom na to da je rekonstituirana otopina tamnocrvene boje, neke netopljive čestice možda se neće vidjeti. Iz tog razloga mora se koristiti set za intravensku infuziju koji se nalazi u priboru, jer uključuje odgovarajući filter te ga treba pripremiti rekonstituiranom otopinom.

Doziranje

Početna doza

Odrasli: Početna doza lijeka Cyanokit je 5 g (200 mL, potpuni volumen rekonstituirane otopine).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) početna doza lijeka Cyanokit iznosi 70 mg/kg tjelesne težine i ne premašuje 5 g.

Tjelesna težina u kg	5	10	20	30	40	50	60
Početna doza u g u mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Naknadna doza

Ovisno o težini trovanja i kliničkom odgovoru može biti potrebno primijeniti drugu dozu

Odrasli: Naknadna doza lijeka Cyanokit je 5 g (200 mL potpunog volumena rekonstituirane otopine).

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (od 0 do 18 godina starosti) naknadna doza lijeka Cyanokit iznosi 70 mg/kg tjelesne težine i ne premašuje 5 g.

Maksimalna doza

Odrasli: Ukupna najviša preporučena doza je 10 g.

Pedijatrijska populacija: Kod djece do adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina) ukupna najviša preporučena doza je 140 mg/kg i ne premašuje 10 g.

Oštećenje bubrega i jetre

Kod tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Početna doza Cyanokita primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 15 minuta.

Brzina intravenske infuzije za drugu dozu varira od 15 minuta (za iznimno nestabilne bolesnike) do 2 sata, ovisno o stanju bolesnika.

Istodobna primjena Cyanokita i drugih lijekova

Cyanokit se ne smije miješati s drugim otapalima osim s otopinom natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili Ringerovom otopinom laktata ili glukoze za injekciju 50 mg/mL (5%).

S obzirom na to da su primijećene fizikalne i kemijske inkompatibilnosti s brojnim odabranim lijekovima koji se često koriste prilikom oživljavanja, ti i drugi lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji kao i hidroksokobalamin.

Ako se krvni pripravci (puna krv, pakirani eritrociti, koncentracije trombocita i svježa smrznuta plazma) primjenjuju istodobno s hidroksokobalaminom, preporučuje se primjena zasebnih sustava za infuziju (po mogućnosti na suprotnim ekstremitetima).

Kombinacija s drugim protuotrovom za cijanid: Kemijska inkompatibilnost primijećena je s natrijevim tiosulfatom i natrijevim nitritom. Ako je odlučeno da će se uz Cyanokit primijeniti i drugi protuotrov za cijanid, ti lijekovi se ne smiju primjenjivati istodobno u istom kompletu za intravensku infuziju.

Stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) je 6 sati pri temperaturama od 2 °C do 40 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 6 sati pri 2 °C do 8 °C.