

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 2,5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 2,5 g hydroxocobalamine.

Na reconstitutie met 100 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Donkerrood kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bekende of vermoede cyanidevergiftiging voor alle leeftijdscategorieën.

De toediening van Cyanokit moet gepaard gaan met passende decontaminatie- en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis

Volwassenen: De aanvangsdosis van Cyanokit is 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de aanvangsdosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

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

Vervolg dosis

Afhankelijk van de ernst van de vergiftiging en de klinische respons (zie rubriek 4.4) kan een tweede dosis worden toegediend.

Volwassenen: De vervolg dosis van Cyanokit is 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de vervolg dosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

Maximale dosis

Volwassenen: De maximale aanbevolen totale dosis is 10 g.

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de maximale aanbevolen totale dosis 140 mg/kg, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 10 g.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Hoewel de veiligheid en werkzaamheid van hydroxocobalamine bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen niet zijn onderzocht, is er bij deze patiënten geen dosisaanpassing noodzakelijk; Cyanokit wordt alleen in een acute, levensbedreigende situatie als noodtherapie toegediend.

Wijze van toediening

De aanvangsdosis van Cyanokit wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 15 minuten.

De snelheid van de intraveneuze infusie van de tweede dosis varieert van 15 minuten (bij uiterst instabiele patiënten) tot 2 uur en wordt bepaald op basis van de conditie van de patiënt.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Geen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De maatregelen bij cyanidevergiftiging moeten onder meer bestaan uit het onmiddellijk vrijmaken en vrijhouden van de luchtwegen, adequate oxygenatie en hydratatie, cardiovasculaire ondersteuning en behandeling van toevallen. Afhankelijk van de blootstellingsweg moeten decontaminatiemaatregelen worden overwogen.

Cyanokit is geen vervanging voor zuurstoftherapie en mag het instellen van bovengenoemde maatregelen niet vertragen.

Vaak zijn het optreden en de omvang van cyanidevergiftiging aanvankelijk niet bekend. Er is geen algemeen verkrijgbare, snelle, bevestigende bloedtest voor cyanide. Beslissingen omtrent de behandeling moeten worden genomen op basis van de klinische voorgeschiedenis en/of de tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging.

Cyanidevergiftiging kan het gevolg zijn van blootstelling aan rook van brand in een besloten ruimte, van blootstelling door inhalatie, inname of opname via de huid. Mogelijke bronnen van cyanidevergiftiging zijn onder meer waterstofcyanide en bijbehorende zouten, cyanogenen, met inbegrip van cyanogene planten, alifatische nitrillen of een langdurige blootstelling aan natriumnitroprusside.

Tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging

Vaak voorkomende tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging zijn onder meer: misselijkheid, braken, hoofdpijn, veranderde mentale toestand (bv. verwarring, desoriëntatie), een beklemd gevoel op de borst, dyspnoe, tachypnoe of hyperpnoe (vroeg), bradypnoe of apnoe (laat), hypertensie (vroeg) of hypotensie (laat), cardiovasculaire collaps, toevallen of coma, mydriasis en een plasmalactaatconcentratie van > 8 mmol/l.

In een situatie met meerdere slachtoffers, zoals bij een terroristische aanslag of een chemische ramp, kunnen panieksymptomen zoals tachypnoe en braken de vroege tekenen van cyanidevergiftiging simuleren. Als er sprake is van een veranderde mentale toestand (verwarring en desoriëntatie) en/of mydriasis, dan wijst dit op een echte cyanidevergiftiging.

Rookinhalatie

Niet alle slachtoffers van rookinhalatie hebben noodzakelijkerwijs cyanidevergiftiging; brandwonden, traumata en blootstelling aan andere toxische stoffen kunnen het klinisch beeld verergeren. Het verdient aanbeveling om voorafgaand aan toediening van Cyanokit bij de betreffende patiënten te controleren of er sprake is van:

- blootstelling aan rook van brand in een besloten ruimte
- roet rondom mond, neus en/of orofarynx
- een veranderde mentale toestand

In deze situatie wijzen hypotensie en/of een plasmalactaatconcentratie van ≥ 10 mmol/l (hoger dan de concentratie die onder tekenen en symptomen werd genoemd als gevolg van het feit dat koolstofmonoxide bijdraagt aan lactatacidose) in sterke mate op een cyanidevergiftiging. Als bovenstaande tekenen zich voordoen, mag behandeling met Cyanokit niet worden uitgesteld om een plasmalactaatconcentratie vast te stellen.

Overgevoeligheidsreacties

Met bekende overgevoeligheid voor hydroxocobalamine of vitamine B₁₂ moet voorafgaand aan toediening van Cyanokit rekening worden gehouden bij de afweging van de voordelen en de risico's, omdat bij patiënten die hydroxocobalamine ontvangen overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

Nieraandoeningen

Oxalaatkristallen zijn waargenomen in de urine van gezonde vrijwilligers die hydroxocobalamine toegediend kregen. Gevallen van acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, nierfunctiestoornis en aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met hydroxocobalamine na bekende of vermoede cyanidevergiftiging. In sommige situaties was hemodialyse noodzakelijk om herstel te bereiken (zie rubriek 4.8).

Daarom moet na toediening van Cyanokit, als voorzorgsmaatregel, de nierfunctie (met inbegrip van *blood urea nitrogen* en serumcreatinine) regelmatig worden gecontroleerd tot 7 dagen nadat met het geneesmiddel is gestart.

Verhoging van de bloeddruk

Bij patiënten die hydroxocobalamine ontvangen, kan een over het algemeen asymptomatische stijging van de bloeddruk van voorbijgaande aard optreden. De maximale stijging van de bloeddruk werd tegen het einde van de infusie waargenomen (zie rubriek 4.8).

Effecten op de bloedtest voor cyanide

Hydroxocobalamine verlaagt de cyanideconcentraties in het bloed. Hoewel het vaststellen van de cyanideconcentratie in het bloed niet noodzakelijk is en dit de behandeling met hydroxocobalamine niet mag vertragen, kan het nuttig zijn voor het documenteren van cyanidevergiftiging. Als een bepaling van de cyanidewaarde in het bloed is gepland, wordt geadviseerd om het bloedmonster voor het begin van de behandeling met Cyanokit af te nemen.

Beïnvloeding van de beoordeling van brandwonden

Vanwege de dieprode kleur van hydroxocobalamine is het mogelijk dat het een rode verkleuring van de huid veroorzaakt waardoor het de beoordeling van brandwonden kan beïnvloeden. Huidlaesies, oedeem en pijn wijzen echter duidelijk op brandwonden.

Beïnvloeding van laboratoriumtests

Vanwege de dieprode kleur van hydroxocobalamine is het mogelijk dat het de bepaling van laboratoriumparameters (bv. klinische chemie, hematologie, coagulatie en urineparameters) beïnvloedt. Uit *in vitro* tests blijkt dat omvang en duur van de beïnvloeding van talrijke factoren afhankelijk zijn, zoals de dosis hydroxocobalamine, de analyt, de analytconcentratie, de methodologie, de analysator, de concentraties cobalaminen-(III) inclusief cyanocobalamine en gedeeltelijk de tijd tussen het afnemen van het monster en de bepaling.

Op basis van *in vitro* onderzoek en farmacokinetische gegevens die bij gezonde vrijwilligers zijn verkregen, geeft de volgende tabel de beïnvloeding van laboratoriumtests weer die na een dosis van 5 g hydroxocobalamine kan worden waargenomen. De beïnvloeding na een dosis van 10 g kan naar verwachting maximaal nog eens 24 uur duren. De mate en duur van de beïnvloeding bij patiënten met cyanidevergiftiging kunnen afhankelijk van de ernst van de vergiftiging verschillen. De uitslagen kunnen per analysator aanzienlijk variëren, daarom is bij het rapporteren en interpreteren van de laboratoriumuitslagen voorzichtigheid vereist.

Waargenomen *in vitro* beïnvloeding van laboratoriumtests door hydroxocobalamine

Laboratorium-parameter	Geen beïnvloeding waargenomen	Kunstmatig verhoogd*	Kunstmatig verlaagd*	Onvoorspelbaar***	Duur van de beïnvloeding na een dosis van 5 g
Klinische chemie	Calcium Natrium Kalium Chloride Ureum Gammaglutamyltransferase (GGT)	Creatinine Totaal en geconjugeerd bilirubine** Triglyceriden Cholesterol Totaal eiwit Glucose Albumine Alkalische fosfatase	Alanineamino-transferase (ALAT) Amylase	Fosfaat Urinezuur Aspartaatamino-transferase (ASAT) Creatinekinase (CK) Creatinekinase isoenzym MB (CKMB) Lactaatdehydrogenase (LDH)	24 uur met uitzondering van bilirubine (maximaal 4 dagen)
Hematologie	Erythrocyten Hematocriet Gemiddeld corpusculair volume (MCV) Leukocyten Lymfocyten Monocyten Eosinofielen Neutrofielen Trombocyten	Hemoglobine (Hb) Gemiddeld corpusculair hemoglobine (MCH) Gemiddelde corpusculaire hemoglobineconcentratie (MCHC)			12-16 uur
Coagulatie				Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) Protrombinetijd (PT) Quick- of INR-waarde	24 uur

* $\geq 10\%$ beïnvloeding waargenomen bij ten minste één analysator

** Kunstmatig verlaagd met gebruik van de diazo-methode

*** Inconsistente uitslagen

Gebruikte analysatoren: 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)

Hydroxocobalamine kan alle colorimetrisch bepaalde urineparameters beïnvloeden. De effecten op deze tests duren na een dosis van 5 g gewoonlijk 48 uur, maar kunnen gedurende langere tijd aanhouden. Bij de interpretatie van colorimetrisch onderzoek van urine is voorzichtigheid geboden zolang er sprake is van chromaturie.

Interferentie met hemodialyse

Door zijn dieprode kleur kan hydroxocobalamine ervoor zorgen dat hemodialyseapparaten afsluiten vanwege een ten onrechte gedetecteerde 'bloedlekkage'. Dit dient in overweging te worden genomen voordat hemodialyse wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met hydroxocobalamine.

Gebruik met andere antidota voor cyanide

De veiligheid van gelijktijdige toediening van andere antidota voor cyanide met Cyanokit is niet aangetoond (zie rubriek 6.2). Als wordt besloten om tegelijk met Cyanokit ook een ander antidotum voor cyanide toe te dienen, dan mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek zijn teratogene effecten gebleken na dagelijkse blootstelling gedurende de gehele organogenese (zie rubriek 5.3). Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van hydroxocobalamine bij zwangere vrouwen en het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Echter, gezien:

- het feit dat er niet meer dan twee injecties met hydroxocobalamine worden toegediend,
- de potentieel levensbedreigende toestand,
- het ontbreken van alternatieve behandeling,

kan hydroxocobalamine aan een zwangere vrouw worden gegeven.

In het geval van een zwangerschap die bekend is op het moment van de behandeling met Cyanokit of van een zwangerschap die bekend wordt na de behandeling met Cyanokit, worden beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verzocht om de blootstelling tijdens de zwangerschap direct te melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en/of de gezondheidsinstanties en om de zwangerschap en de afloop daarvan nauwgezet te volgen.

Borstvoeding

Omdat hydroxocobalamine in potentieel levensbedreigende situaties wordt toegediend, is borstvoeding geen contra-indicatie voor het gebruik. In afwezigheid van gegevens over baby's die borstvoeding krijgen, wordt aangeraden om te stoppen met het geven van borstvoeding nadat Cyanokit is toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek werden in totaal 347 proefpersonen aan hydroxocobalamine blootgesteld. Van deze 347 proefpersonen bestond bij 245 patiënten op het moment van toediening van hydroxocobalamine een verdenking op blootstelling aan cyanide. De resterende 102 proefpersonen waren gezonde vrijwilligers die op het moment van toediening van hydroxocobalamine niet aan cyanide waren blootgesteld.

Lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met het gebruik van Cyanokit. Gezien de beperktheid van de beschikbare gegevens is het echter niet mogelijk een schatting van de frequentie te geven:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Een daling in het percentage lymfocyten.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, huiduitslag, urticaria en pruritus.

Psychische stoornissen

Rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Geheugenstoornis; duizeligheid.

Oogaandoeningen

Zwelling, irritatie, roodheid.

Hartaandoeningen

Ventriculaire extrasystolen. Bij met cyanide vergiftigde patiënten werd een snellere hartslag waargenomen.

Bloedvataandoeningen

Een stijging van de bloeddruk van voorbijgaande aard, die gewoonlijk binnen enkele uren weer verdwijnt; opvliegers. Bij patiënten met cyanidevergiftiging werd een daling van de bloeddruk waargenomen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Pleura-effusie, dyspnoe, een beklemd gevoel op de keel, droge keel, borstklachten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Buikklachten, dyspepsie, diarree, braken, misselijkheid, dysfagie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele rode verkleuring van de huid en slijmvliezen: de meeste patiënten ervaren dit maximaal 15 dagen na toediening van Cyanokit.

Pustuleuze huiduitslag, die verscheidene weken kan aanhouden en voornamelijk het gezicht en de hals betreft.

Nier- en urinewegaandoeningen

- Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, nierfunctiestoornis, aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine (zie rubriek 4.4).
- Chromaturie: bij alle patiënten doet zich gedurende de eerste drie dagen na toediening een duidelijk waarneembare donkerrode verkleuring van de urine voor. De urineverkleuring kan maximaal 35 dagen na toediening van Cyanokit aanhouden (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Hoofdpijn; reactie op de injectieplaats; perifeer oedeem.

Onderzoeken

Cyanokit kan een rode verkleuring van het plasma veroorzaken, wat tot een kunstmatige stijging of daling van de waarden van bepaalde laboratoriumparameters kan leiden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over kinderen (0 tot 18 jaar oud) die werden behandeld met hydroxocobalamine laten geen verschillen zien in het veiligheidsprofiel van hydroxocobalamine tussen volwassenen en kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn doses tot 15 g toegediend zonder dat specifieke dosisgerelateerde bijwerkingen werden gemeld. In geval van overdosering is symptomatische behandeling aangewezen. Hemodialyse kan onder die omstandigheden effectief zijn, maar is alleen geïndiceerd indien er sprake is van een significante hydroxocobalamine-gerelateerde toxiciteit. Door zijn dieprode kleur kan hydroxocobalamine echter de werking van hemodialyseapparaten verstoren (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota, ATC-code: V03AB33

Werkingsmechanisme

De werking van hydroxocobalamine bij de behandeling van cyanidevergiftiging is gebaseerd op het vermogen van hydroxocobalamine om een stabiele binding aan te gaan met cyanide-ionen. Elke

hydroxocobalaminemolecuul kan één cyanide-ion binden door de hydroxoligand die met het trivalente kobaltion is gekoppeld te vervangen om cyanocobalamine te vormen. Cyanocobalamine is een stabiele, niet-toxische verbinding die in urine wordt uitgescheiden.

Werkzaamheid

Uit ethische overwegingen is geen gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid bij de mens verricht.

- Farmacologie bij dieren

De werkzaamheid van hydroxocobalamine werd in een gecontroleerd onderzoek bij met cyanide vergiftigde volwassen honden onderzocht. De honden werden vergiftigd door intraveneuze toediening van een dodelijke dosis kaliumcyanide. Vervolgens ontvingen de honden natriumchloride 9 mg/ml, 75 mg/kg of 150 mg/kg hydroxocobalamine als intraveneuze infusie gedurende 7,5 minuten. De doses van 75 mg/kg en 150 mg/kg zijn ongeveer equivalent aan respectievelijk 5 g en 10 g hydroxocobalamine bij de mens, niet alleen op basis van lichaamsgewicht, maar ook op basis van de C_{max} van hydroxocobalamine [totaal cobalaminen-(III), zie rubriek 5.2].

Het overlevingspercentage na 4 uur en na 14 dagen was significant hoger bij de groepen behandeld met een dosis van 75 mg/kg en 150 mg/kg hydroxocobalamine in vergelijking met de honden die alleen natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend:

Overlevingspercentage van met cyanide vergiftigde honden

Parameter	Behandeling		
	Natriumchloride 9 mg/ml (N=17)	Hydroxocobalamine	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Overleving na 4 uur, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Overleving na 14 dagen, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Bij de histopathologie bleek dat er hersenlaesies voorkwamen die consistent waren met een door cyanide geïnduceerde hypoxie. De incidentie van hersenlaesies was aanzienlijk lager bij honden die een dosis van 150 mg/kg hydroxocobalamine kregen toegediend dan bij honden die een dosis van 75 mg/kg hydroxocobalamine of natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend.

Het snelle en volledige herstel van de hemodynamica en vervolgens van bloedgasen, pH en lactaat na cyanidevergiftiging droeg waarschijnlijk bij aan het betere resultaat bij de met hydroxocobalamine behandelde dieren. Hydroxocobalamine verlaagde tot het einde van de infusie de totale cyanideconcentraties in het bloed van ongeveer 120 nmol/ml tot 30-40 nmol/ml in vergelijking met 70 nmol/ml bij honden die alleen natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend.

- Met cyanide vergiftigde patiënten

In totaal namen 245 patiënten met een vermoede of bekende cyanidevergiftiging deel aan het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van hydroxocobalamine als antidotum. Van de 213 patiënten bij wie de uitkomst bekend was, was het overlevingspercentage 58%. Bij 63 van de 89 patiënten die overleden, werd in eerste instantie een hartstilstand vastgesteld, wat erop duidt dat veel van deze patiënten bijna zeker onherstelbaar hersenletsel hadden opgelopen vóór toediening van hydroxocobalamine. Van de 144 patiënten bij wie niet in eerste instantie een hartstilstand werd vastgesteld en van wie het resultaat bekend was, overleefden 118 patiënten (82%). Verder bleven 21 (62%) van de 34 patiënten van wie bekend was dat de cyanideconcentratie boven de letale drempel lag ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$) na behandeling met hydroxocobalamine in leven.

Bij 17 van de 21 patiënten (81%) die na blootstelling aan cyanide een lage bloeddruk (systolische bloeddruk > 0 en ≤ 90 mmHg) hadden, ging toediening van hydroxocobalamine gewoonlijk gepaard

met een normalisering van de bloeddruk (systolische bloeddruk > 90 mmHg). In die gevallen waarin neurologische beoordeling tijdens het verloop mogelijk was (bij 96 van de 171 patiënten die voorafgaand aan toediening van hydroxocobalamine neurologische symptomen vertoonden), was bij 51 patiënten (53%) die hydroxocobalamine kregen toegediend sprake van een verbetering of een volledig herstel.

- Ouderen

In klinisch onderzoek werd aan ongeveer 50 patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder met bekende of vermoede cyanidevergiftiging waren hydroxocobalamine toegediend. Over het algemeen was de werkzaamheid van hydroxocobalamine bij deze patiënten gelijk aan die bij jongere patiënten.

- Pediatrische patiënten

Documentatie over de werkzaamheid is beschikbaar voor 54 pediatrische patiënten. De gemiddelde leeftijd van de pediatrische patiënten was ongeveer zes jaar en de gemiddelde dosis hydroxocobalamine was ongeveer 120 mg/kg lichaamsgewicht. Het overlevingspercentage van 41% was in grote mate afhankelijk van de klinische situatie. Van de 20 pediatrische patiënten bij wie niet in eerste instantie een hartstilstand werd geconstateerd, overleefden er 18 (90%), van wie 4 met sequelae. Over het algemeen was de werkzaamheid van hydroxocobalamine bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van Cyanokit trad een significante binding aan plasmaproteïnen en aan fysiologische verbindingen met een laag moleculair gewicht op, voor het vormen van verschillende cobalamine-(III) complexen door vervanging van de hydroxoligand. De gevormde cobalaminen-(III) met een laag moleculair gewicht waaronder hydroxocobalamine worden vrije cobalaminen-(III) genoemd; de som van vrije en aan proteïne gebonden cobalaminen worden totaal cobalaminen-(III) genoemd. Om de blootstelling aan de som van alle derivaten uit te kunnen drukken, werd de farmacokinetiek van cobalaminen-(III) onderzocht in plaats van die van hydroxocobalamine, waarvoor de concentratie-eenheid $\mu\text{g eq/ml}$ noodzakelijk was (dat wil zeggen cobalamine-(III)-eenheid zonder specifieke ligand).

Na intraveneuze toediening van een enkele dosis van 2,5 tot 10 g Cyanokit aan gezonde vrijwilligers werd een dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen. Als gemiddelde C_{max} -waarden voor vrije en totaal cobalaminen-(III) werden respectievelijk 113 en 579 $\mu\text{g eq/ml}$ vastgesteld na een dosis van 5 g Cyanokit (de aanbevolen aanvangsdosis). Op dezelfde wijze werden de gemiddelde C_{max} -waarden voor vrije en totaal cobalaminen-(III) na een dosis van 10 g Cyanokit met respectievelijk 197 en 995 $\mu\text{g eq/ml}$ vastgesteld. De overwegende gemiddelde halfwaardetijd van vrije en totaal cobalaminen-(III) was ongeveer 26 tot 31 uur bij een dosisniveau van 5 en 10 g.

De gemiddelde totale hoeveelheid cobalaminen-(III) die tijdens de verzamelperiode van 72 uur in de urine werd uitgescheiden, was ongeveer 60% bij een dosis van 5 g en ongeveer 50% bij een dosis van 10 g Cyanokit. Algemeen werd de totale uitscheiding via de urine berekend op ten minste 60 tot 70% van de toegediende dosis. De uitscheiding in de urine vond grotendeels tijdens de eerste 24 uur plaats, maar roodgekleurde urine werd gedurende maximaal 35 dagen na intraveneuze infusie waargenomen.

Na correctie voor lichaamsgewicht werden bij mannen en vrouwen geen belangrijke verschillen in de farmacokinetische parameters van plasma en urine waargenomen voor vrije en totaal cobalaminen-(III) na toediening van 5 g of 10 g Cyanokit.

Bij patiënten met cyanidevergiftiging wordt verwacht dat hydroxocobalamine aan cyanide bindt om cyanocobalamine te vormen, dat in de urine wordt uitgescheiden. In deze populatie kan de farmacokinetiek van totaal cobalaminen-(III) worden beïnvloed door de hoeveelheid cyanide in het lichaam, omdat bij gezonde vrijwilligers is gemeld dat cyanocobalamine een twee- tot driemaal lagere halfwaardetijd heeft dan totaal cobalaminen-(III).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onder narcose gebrachte konijnen vertoonde hydroxocobalamine hemodynamische effecten (een hogere gemiddelde arteriële bloeddruk en totale perifere weerstand, een lagere cardiale output). Deze effecten houden verband met de eigenschap van hydroxocobalamine om stikstofdioxide-concentraties te verminderen.

Er werd geen speciaal risico voor mensen vastgesteld aan de hand van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit. De lever en de nieren bleken de belangrijkste doelorganen te zijn. Deze bevindingen werden echter uitsluitend waargenomen bij blootstellingsniveaus waarvan wordt aangenomen dat deze hoger zijn dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, waardoor deze gegevens weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Er werd met name leverfibrose waargenomen na toediening van hydroxocobalamine gedurende vier weken in een dosis van 300 mg/kg bij honden. Het is onwaarschijnlijk dat deze bevinding voor de mens relevant is, omdat dit effect niet werd gemeld in kortdurende onderzoeken die met hydroxocobalamine werden uitgevoerd.

Ontwikkelingstoxiciteit, waaronder teratogeniciteit, werd waargenomen bij ratten en konijnen bij dosisniveaus van 150 mg/kg en meer, dagelijks toegediend gedurende de gehele organogenese. De dosis van 150 mg/kg komt ongeveer overeen met de maximale aanbevolen dosis voor de mens.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fertiliteit bij mannen en vrouwen en ook niet over de peri- en postnatale ontwikkeling. Het carcinogeen potentieel van hydroxocobalamine is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (voor het stellen van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Fysische onverenigbaarheid (deeltjesvorming) werd waargenomen bij het mengen van gereconstitueerde hydroxocobalamineoplossing met de volgende geneesmiddelen: diazepam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycerine, pentobarbital, fenytoïnenatrium, propofol en thiopental.

Chemische onverenigbaarheid werd waargenomen bij een mengsel van gereconstitueerde hydroxocobalamineoplossing en de volgende geneesmiddelen: epinefrine, lidocaïne-hydrochloride, adenosine, atropine, midazolam, ketamine, succinylcholinechloride, amiodaron-hydrochloride, natriumbicarbonaat, natriumthiosulfaat en natriumnitriet, en is gemeld voor ascorbinezuur..

Als gevolg hiervan mogen deze en andere geneesmiddelen niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze lijn als hydroxocobalamine worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van hydroxocobalamine en bloedproducten (volbloed, erythrocytenconcentraat, trombocytenconcentraat en vers bevroren plasma) via dezelfde intraveneuze lijn wordt niet aanbevolen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Ten behoeve van ambulante gebruik mag Cyanokit gedurende korte tijd worden blootgesteld aan de temperatuurschommelingen van een normaal transport (15 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 40°C), een transport in de woestijn (4 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 60°C) en cycli van bevriezen/ontdooien (15 dagen blootstelling aan temperaturen die variëren van -20°C tot 40°C). Als deze tijdelijke condities overschreden worden, moet het product worden weggegooid.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tijdens gebruik is bij een temperatuur tussen 2°C en 40°C gedurende 6 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik; de bewaartijd bij 2°C-8°C is gewoonlijk niet langer dan 6 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type II kleurloze, glazen injectieflacon van 250 ml met een broombutylrubberen stop en een aluminium dop met een plastic kapje.

Elke verpakking bevat twee injectieflacons (elke injectieflacon is verpakt in een kartonnen doos), twee steriele overloopnaalden, één steriele intraveneuze infusie-set en één steriele korte katheter voor toediening aan kinderen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Elke injectieflacon moet met behulp van de meegeleverde steriele overloopnaald met 100 ml oplosmiddel worden gereconstitueerd. Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie is het aanbevolen oplosmiddel. Alleen wanneer geen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie beschikbaar is, mag ook Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie worden gebruikt.

De injectieflacon met Cyanokit moet gedurende minimaal 30 seconden worden gezwenkt of omgekeerd om de oplossing te mengen. De flacon mag niet geschud worden, omdat schudden schuim in de injectieflacon kan veroorzaken, waardoor het controleren van de reconstitutie minder makkelijk is. Omdat de gereconstitueerde oplossing een donkerrode oplossing is, kunnen sommige niet-oplosbare deeltjes eventueel niet worden gezien. Daarom moet de in de kit meegeleverde intraveneuze infusieset worden gebruikt aangezien deze een geschikte filter bevat en met de gereconstitueerde oplossing moet worden gevuld. Herhaal deze procedure zonedig met de tweede injectieflacon.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2007

Datum van laatste verlenging: 20 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 5 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De injectieflacon bevat 5 g hydroxocobalamine.

Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Donkerrood kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bekende of vermoede cyanidevergiftiging voor alle leeftijdscategorieën.

De toediening van Cyanokit moet gepaard gaan met passende decontaminatie- en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis

Volwassenen: De aanvangsdosis van Cyanokit is 5 g (200 ml, volledig volume van gereconstitueerde oplossing).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de aanvangsdosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

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

Vervolg dosis

Afhankelijk van de ernst van de vergiftiging en de klinische respons (zie rubriek 4.4) kan een tweede dosis worden toegediend.

Volwassenen: De vervolg dosis van Cyanokit is 5 g (200 ml, volledig volume van gereconstitueerde oplossing).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de vervolg dosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

Maximale dosis

Volwassenen: De maximale aanbevolen totale dosis is 10 g.

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de maximale aanbevolen totale dosis 140 mg/kg, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 10 g.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Hoewel de veiligheid en werkzaamheid van hydroxocobalamine bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen niet zijn onderzocht, is er bij deze patiënten geen dosisaanpassing noodzakelijk; Cyanokit wordt alleen in een acute, levensbedreigende situatie als noodtherapie toegediend.

Wijze van toediening

De aanvangsdosis van Cyanokit wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 15 minuten.

De snelheid van de intraveneuze infusie van de tweede dosis varieert van 15 minuten (bij uiterst instabiele patiënten) tot 2 uur en wordt bepaald op basis van de conditie van de patiënt.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Geen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De maatregelen bij cyanidevergiftiging moeten onder meer bestaan uit het onmiddellijk vrijmaken en vrijhouden van de luchtwegen, adequate oxygenatie en hydratatie, cardiovasculaire ondersteuning en behandeling van toevallen. Afhankelijk van de blootstellingsweg moeten decontaminatiemaatregelen worden overwogen.

Cyanokit is geen vervanging voor zuurstoftherapie en mag het instellen van bovengenoemde maatregelen niet vertragen.

Vaak zijn het optreden en de omvang van cyanidevergiftiging aanvankelijk niet bekend. Er is geen algemeen verkrijgbare, snelle, bevestigende bloedtest voor cyanide. Beslissingen omtrent de behandeling moeten worden genomen op basis van de klinische voorgeschiedenis en/of de tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging.

Cyanidevergiftiging kan het gevolg zijn van blootstelling aan rook van brand in een besloten ruimte, van blootstelling door inhalatie, inname of opname via de huid. Mogelijke bronnen van cyanidevergiftiging zijn onder meer waterstofcyanide en bijbehorende zouten, cyanogenen, met inbegrip van cyanogene planten, alifatische nitrillen of een langdurige blootstelling aan natriumnitroprusside.

Tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging

Vaak voorkomende tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging zijn onder meer: misselijkheid, braken, hoofdpijn, veranderde mentale toestand (bv. verwarring, desoriëntatie), een beklemd gevoel op de borst, dyspnoe, tachypnoe of hyperpnoe (vroeg), bradypnoe of apnoe (laat), hypertensie (vroeg) of hypotensie (laat), cardiovasculaire collaps, toevallen of coma, mydriasis en een plasmalactaatconcentratie van > 8 mmol/l.

In een situatie met meerdere slachtoffers, zoals bij een terroristische aanslag of een chemische ramp, kunnen panieksymptomen zoals tachypnoe en braken de vroege tekenen van cyanidevergiftiging simuleren. Als er sprake is van een veranderde mentale toestand (verwarring en desoriëntatie) en/of mydriasis, dan wijst dit op een echte cyanidevergiftiging.

Rookinhalatie

Niet alle slachtoffers van rookinhalatie hebben noodzakelijkerwijs cyanidevergiftiging; brandwonden, traumata en blootstelling aan andere toxische stoffen kunnen het klinisch beeld verergeren. Het verdient aanbeveling om voorafgaand aan toediening van Cyanokit bij de betreffende patiënten te controleren of er sprake is van:

- blootstelling aan rook van brand in een besloten ruimte
- roet rondom mond, neus en/of orofarynx
- een veranderde mentale toestand

In deze situatie wijzen hypotensie en/of een plasmalactaatconcentratie van ≥ 10 mmol/l (hoger dan de concentratie die onder tekenen en symptomen werd genoemd als gevolg van het feit dat koolstofmonoxide bijdraagt aan lactatacidose) in sterke mate op een cyanidevergiftiging. Als bovenstaande tekenen zich voordoen, mag behandeling met Cyanokit niet worden uitgesteld om een plasmalactaatconcentratie vast te stellen.

Overgevoeligheidsreacties

Met bekende overgevoeligheid voor hydroxocobalamine of vitamine B₁₂ moet voorafgaand aan toediening van Cyanokit rekening worden gehouden bij de afweging van de voordelen en de risico's, omdat bij patiënten die hydroxocobalamine ontvangen overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

Nieraandoeningen

Oxalaatkristallen zijn waargenomen in de urine van gezonde vrijwilligers die hydroxocobalamine toegediend kregen. Gevallen van acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, nierfunctiestoornis en aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met hydroxocobalamine na bekende of vermoede cyanidevergiftiging. In sommige situaties was hemodialyse noodzakelijk om herstel te bereiken (zie rubriek 4.8).

Daarom moet na toediening van Cyanokit, als voorzorgsmaatregel, de nierfunctie (met inbegrip van *blood urea nitrogen* en serumcreatinine) regelmatig worden gecontroleerd tot 7 dagen nadat met het geneesmiddel is gestart.

Verhoging van de bloeddruk

Bij patiënten die hydroxocobalamine ontvangen, kan een over het algemeen asymptomatische stijging van de bloeddruk van voorbijgaande aard optreden. De maximale stijging van de bloeddruk werd tegen het einde van de infusie waargenomen (zie rubriek 4.8).

Effecten op de bloedtest voor cyanide

Hydroxocobalamine verlaagt de cyanideconcentraties in het bloed. Hoewel het vaststellen van de cyanideconcentratie in het bloed niet noodzakelijk is en dit de behandeling met hydroxocobalamine niet mag vertragen, kan het nuttig zijn voor het documenteren van cyanidevergiftiging. Als een bepaling van de cyanidewaarde in het bloed is gepland, wordt geadviseerd om het bloedmonster voor het begin van de behandeling met Cyanokit af te nemen.

Beïnvloeding van de beoordeling van brandwonden

Vanwege de dieprode kleur van hydroxocobalamine is het mogelijk dat het een rode verkleuring van de huid veroorzaakt waardoor het de beoordeling van brandwonden kan beïnvloeden. Huidlaesies, oedeem en pijn wijzen echter duidelijk op brandwonden.

Beïnvloeding van laboratoriumtests

Vanwege de dieprode kleur van hydroxocobalamine is het mogelijk dat het de bepaling van laboratoriumparameters (bv. klinische chemie, hematologie, coagulatie en urineparameters) beïnvloedt. Uit *in vitro* tests blijkt dat omvang en duur van de beïnvloeding van talrijke factoren afhankelijk zijn, zoals de dosis hydroxocobalamine, de analyt, de analytconcentratie, de methodologie, de analysator, de concentraties cobalaminen-(III) inclusief cyanocobalamine en gedeeltelijk de tijd tussen het afnemen van het monster en de bepaling.

Op basis van *in vitro* onderzoek en farmacokinetische gegevens die bij gezonde vrijwilligers zijn verkregen, geeft de volgende tabel de beïnvloeding van laboratoriumtests weer die na een dosis van 5 g hydroxocobalamine kan worden waargenomen. De beïnvloeding na een dosis van 10 g kan naar verwachting maximaal nog eens 24 uur duren. De mate en duur van de beïnvloeding bij patiënten met cyanidevergiftiging kunnen afhankelijk van de ernst van de vergiftiging verschillen. De uitslagen kunnen per analysator aanzienlijk variëren, daarom is bij het rapporteren en interpreteren van de laboratoriumuitslagen voorzichtigheid vereist.

Waargenomen *in vitro* beïnvloeding van laboratoriumtests door hydroxocobalamine

Laboratorium-parameter	Geen beïnvloeding waargenomen	Kunstmatig verhoogd*	Kunstmatig verlaagd*	Onvoorspelbaar***	Duur van de beïnvloeding na een dosis van 5 g
Klinische chemie	Calcium Natrium Kalium Chloride Ureum Gammaglutamyltransferase (GGT)	Creatinine Totaal en geconjugeerd bilirubine** Triglyceriden Cholesterol Totaal eiwit Glucose Albumine Alkalische fosfatase	Alanineamino-transferase (ALAT) Amylase	Fosfaat Urinezuur Aspartaatamino-transferase (ASAT) Creatinekinase (CK) Creatinekinase isoenzym MB (CKMB) Lactaatdehydrogenase (LDH)	24 uur met uitzondering van bilirubine (maximaal 4 dagen)
Hematologie	Erythrocyten Hematocriet Gemiddeld corpusculair volume (MCV) Leukocyten Lymfocyten Monocyten Eosinofielen Neutrofielen Trombocyten	Hemoglobine (Hb) Gemiddeld corpusculair hemoglobine (MCH) Gemiddelde corpusculaire hemoglobine-concentratie (MCHC)			12-16 uur
Coagulatie				Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) Protrombinetijd (PT) Quick- of INR-waarde	24 uur

* $\geq 10\%$ beïnvloeding waargenomen bij ten minste één analysator

** Kunstmatig verlaagd met gebruik van de diazo-methode

*** Inconsistente uitslagen

Gebruikte analysatoren: 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)

Hydroxocobalamine kan alle colorimetrisch bepaalde urineparameters beïnvloeden. De effecten op deze tests duren na een dosis van 5 g gewoonlijk 48 uur, maar kunnen gedurende langere tijd aanhouden. Bij de interpretatie van colorimetrisch onderzoek van urine is voorzichtigheid geboden zolang er sprake is van chromaturie.

Interferentie met hemodialyse

Door zijn dieprode kleur kan hydroxocobalamine ervoor zorgen dat hemodialyseapparaten afsluiten vanwege een ten onrechte gedetecteerde 'bloedlekkage'. Dit dient in overweging te worden genomen voordat hemodialyse wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met hydroxocobalamine.

Gebruik met andere antidota voor cyanide

De veiligheid van gelijktijdige toediening van andere antidota voor cyanide met Cyanokit is niet aangetoond (zie rubriek 6.2). Als wordt besloten om tegelijk met Cyanokit ook een ander antidotum voor cyanide toe te dienen, dan mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek zijn teratogene effecten gebleken na dagelijkse blootstelling gedurende de gehele organogenese (zie rubriek 5.3). Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van hydroxocobalamine bij zwangere vrouwen en het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Echter, gezien:

- het feit dat er niet meer dan twee injecties met hydroxocobalamine worden toegediend,
- de potentieel levensbedreigende toestand,
- het ontbreken van alternatieve behandeling,

kan hydroxocobalamine aan een zwangere vrouw worden gegeven.

In het geval van een zwangerschap die bekend is op het moment van de behandeling met Cyanokit of van een zwangerschap die bekend wordt na de behandeling met Cyanokit, worden beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verzocht om de blootstelling tijdens de zwangerschap direct te melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en/of de gezondheidsinstanties en om de zwangerschap en de afloop daarvan nauwgezet te volgen.

Borstvoeding

Omdat hydroxocobalamine in potentieel levensbedreigende situaties wordt toegediend, is borstvoeding geen contra-indicatie voor het gebruik. In afwezigheid van gegevens over baby's die borstvoeding krijgen, wordt aangeraden om te stoppen met het geven van borstvoeding nadat Cyanokit is toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek werden in totaal 347 proefpersonen aan hydroxocobalamine blootgesteld. Van deze 347 proefpersonen bestond bij 245 patiënten op het moment van toediening van hydroxocobalamine een verdenking op blootstelling aan cyanide. De resterende 102 proefpersonen waren gezonde vrijwilligers die op het moment van toediening van hydroxocobalamine niet aan cyanide waren blootgesteld.

Lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met het gebruik van Cyanokit. Gezien de beperktheid van de beschikbare gegevens is het echter niet mogelijk een schatting van de frequentie te geven:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Een daling in het percentage lymfocyten.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, huiduitslag, urticaria en pruritus.

Psychische stoornissen

Rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Geheugenstoornis; duizeligheid.

Oogaandoeningen

Zwelling, irritatie, roodheid.

Hartaandoeningen

Ventriculaire extrasystolen. Bij met cyanide vergiftigde patiënten werd een snellere hartslag waargenomen.

Bloedvataandoeningen

Een stijging van de bloeddruk van voorbijgaande aard, die gewoonlijk binnen enkele uren weer verdwijnt; opvliegers. Bij patiënten met cyanidevergiftiging werd een daling van de bloeddruk waargenomen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Pleura-effusie, dyspnoe, een beklemd gevoel op de keel, droge keel, borstklachten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Buikklachten, dyspepsie, diarree, braken, misselijkheid, dysfagie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele rode verkleuring van de huid en slijmvliezen: de meeste patiënten ervaren dit maximaal 15 dagen na toediening van Cyanokit.

Pustuleuze huiduitslag, die verscheidene weken kan aanhouden en voornamelijk het gezicht en de hals betreft.

Nier- en urinewegaandoeningen

- Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, nierfunctiestoornis, aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine (zie rubriek 4.4).
- Chromaturie: bij alle patiënten doet zich gedurende de eerste drie dagen na toediening een duidelijk waarneembare donkerrode verkleuring van de urine voor. De urineverkleuring kan maximaal 35 dagen na toediening van Cyanokit aanhouden (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Hoofdpijn; reactie op de injectieplaats; perifeer oedeem.

Onderzoeken

Cyanokit kan een rode verkleuring van het plasma veroorzaken, wat tot een kunstmatige stijging of daling van de waarden van bepaalde laboratoriumparameters kan leiden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over kinderen (0 tot 18 jaar oud) die werden behandeld met hydroxocobalamine laten geen verschillen zien in het veiligheidsprofiel van hydroxocobalamine tussen volwassenen en kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn doses tot 15 g toegediend zonder dat specifieke dosisgerelateerde bijwerkingen werden gemeld. In geval van overdosering is symptomatische behandeling aangewezen. Hemodialyse kan onder die omstandigheden effectief zijn, maar is alleen geïndiceerd indien er sprake is van een significante hydroxocobalamine-gerelateerde toxiciteit. Door zijn dieprode kleur kan hydroxocobalamine echter de werking van hemodialyseapparaten verstoren (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota, ATC-code: V03AB33

Werkingsmechanisme

De werking van hydroxocobalamine bij de behandeling van cyanidevergiftiging is gebaseerd op het vermogen van hydroxocobalamine om een stabiele binding aan te gaan met cyanide-ionen. Elke

hydroxocobalaminemolecuul kan één cyanide-ion binden door de hydroxoligand die met het trivalente kobaltion is gekoppeld te vervangen om cyanocobalamine te vormen. Cyanocobalamine is een stabiele, niet-toxische verbinding die in urine wordt uitgescheiden.

Werkzaamheid

Uit ethische overwegingen is geen gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid bij de mens verricht.

- Farmacologie bij dieren

De werkzaamheid van hydroxocobalamine werd in een gecontroleerd onderzoek bij met cyanide vergiftigde volwassen honden onderzocht. De honden werden vergiftigd door intraveneuze toediening van een dodelijke dosis kaliumcyanide. Vervolgens ontvingen de honden natriumchloride 9 mg/ml, 75 mg/kg of 150 mg/kg hydroxocobalamine als intraveneuze infusie gedurende 7,5 minuten. De doses van 75 mg/kg en 150 mg/kg zijn ongeveer equivalent aan respectievelijk 5 g en 10 g hydroxocobalamine bij de mens, niet alleen op basis van lichaamsgewicht, maar ook op basis van de C_{max} van hydroxocobalamine [totaal cobalaminen-(III), zie rubriek 5.2].

Het overlevingspercentage na 4 uur en na 14 dagen was significant hoger bij de groepen behandeld met een dosis van 75 mg/kg en 150 mg/kg hydroxocobalamine in vergelijking met de honden die alleen natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend:

Overlevingspercentage van met cyanide vergiftigde honden

Parameter	Behandeling		
	Natriumchloride 9 mg/ml (N=17)	Hydroxocobalamine	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Overleving na 4 uur, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Overleving na 14 dagen, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Bij de histopathologie bleek dat er hersenlaesies voorkwamen die consistent waren met een door cyanide geïnduceerde hypoxie. De incidentie van hersenlaesies was aanzienlijk lager bij honden die een dosis van 150 mg/kg hydroxocobalamine kregen toegediend dan bij honden die een dosis van 75 mg/kg hydroxocobalamine of natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend.

Het snelle en volledige herstel van de hemodynamica en vervolgens van bloedgasen, pH en lactaat na cyanidevergiftiging droeg waarschijnlijk bij aan het betere resultaat bij de met hydroxocobalamine behandelde dieren. Hydroxocobalamine verlaagde tot het einde van de infusie de totale cyanideconcentraties in het bloed van ongeveer 120 nmol/ml tot 30-40 nmol/ml in vergelijking met 70 nmol/ml bij honden die alleen natriumchloride 9 mg/ml kregen toegediend.

- Met cyanide vergiftigde patiënten

In totaal namen 245 patiënten met een vermoede of bekende cyanidevergiftiging deel aan het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van hydroxocobalamine als antidotum. Van de 213 patiënten bij wie de uitkomst bekend was, was het overlevingspercentage 58%. Bij 63 van de 89 patiënten die overleden, werd in eerste instantie een hartstilstand vastgesteld, wat erop duidt dat veel van deze patiënten bijna zeker onherstelbaar hersenletsel hadden opgelopen vóór toediening van hydroxocobalamine. Van de 144 patiënten bij wie niet in eerste instantie een hartstilstand werd vastgesteld en van wie het resultaat bekend was, overleefden 118 patiënten (82%). Verder bleven 21 (62%) van de 34 patiënten van wie bekend was dat de cyanideconcentratie boven de letale drempel lag ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$) na behandeling met hydroxocobalamine in leven.

Bij 17 van de 21 patiënten (81%) die na blootstelling aan cyanide een lage bloeddruk (systolische bloeddruk > 0 en ≤ 90 mmHg) hadden, ging toediening van hydroxocobalamine gewoonlijk gepaard

met een normalisering van de bloeddruk (systolische bloeddruk > 90 mmHg). In die gevallen waarin neurologische beoordeling tijdens het verloop mogelijk was (bij 96 van de 171 patiënten die voorafgaand aan toediening van hydroxocobalamine neurologische symptomen vertoonden), was bij 51 patiënten (53%) die hydroxocobalamine kregen toegediend sprake van een verbetering of een volledig herstel.

- Ouderen

In klinisch onderzoek werd aan ongeveer 50 patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder met bekende of vermoede cyanidevergiftiging waren hydroxocobalamine toegediend. Over het algemeen was de werkzaamheid van hydroxocobalamine bij deze patiënten gelijk aan die bij jongere patiënten.

- Pediatrische patiënten

Documentatie over de werkzaamheid is beschikbaar voor 54 pediatrische patiënten. De gemiddelde leeftijd van de pediatrische patiënten was ongeveer zes jaar en de gemiddelde dosis hydroxocobalamine was ongeveer 120 mg/kg lichaamsgewicht. Het overlevingspercentage van 41% was in grote mate afhankelijk van de klinische situatie. Van de 20 pediatrische patiënten bij wie niet in eerste instantie een hartstilstand werd geconstateerd, overleefden er 18 (90%), van wie 4 met sequelens. Over het algemeen was de werkzaamheid van hydroxocobalamine bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van Cyanokit trad een significante binding aan plasmaproteïnen en aan fysiologische verbindingen met een laag moleculair gewicht op, voor het vormen van verschillende cobalamine-(III) complexen door vervanging van de hydroxoligand. De gevormde cobalaminen-(III) met een laag moleculair gewicht waaronder hydroxocobalamine worden vrije cobalaminen-(III) genoemd; de som van vrije en aan proteïne gebonden cobalaminen worden totaal cobalaminen-(III) genoemd. Om de blootstelling aan de som van alle derivaten uit te kunnen drukken, werd de farmacokinetiek van cobalaminen-(III) onderzocht in plaats van die van hydroxocobalamine, waarvoor de concentratie-eenheid $\mu\text{g eq/ml}$ noodzakelijk was (dat wil zeggen cobalamine-(III)-eenheid zonder specifieke ligand).

Na intraveneuze toediening van een enkele dosis van 2,5 tot 10 g Cyanokit aan gezonde vrijwilligers werd een dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen. Als gemiddelde C_{max} -waarden voor vrije en totaal cobalaminen-(III) werden respectievelijk 113 en 579 $\mu\text{g eq/ml}$ vastgesteld na een dosis van 5 g Cyanokit (de aanbevolen aanvangsdosis). Op dezelfde wijze werden de gemiddelde C_{max} -waarden voor vrije en totaal cobalaminen-(III) na een dosis van 10 g Cyanokit met respectievelijk 197 en 995 $\mu\text{g eq/ml}$ vastgesteld. De overwegende gemiddelde halfwaardetijd van vrije en totaal cobalaminen-(III) was ongeveer 26 tot 31 uur bij een dosisniveau van 5 en 10 g.

De gemiddelde totale hoeveelheid cobalaminen-(III) die tijdens de verzamelperiode van 72 uur in de urine werd uitgescheiden, was ongeveer 60% bij een dosis van 5 g en ongeveer 50% bij een dosis van 10 g Cyanokit. Algemeen werd de totale uitscheiding via de urine berekend op ten minste 60 tot 70% van de toegediende dosis. De uitscheiding in de urine vond grotendeels tijdens de eerste 24 uur plaats, maar roodgekleurde urine werd gedurende maximaal 35 dagen na intraveneuze infusie waargenomen.

Na correctie voor lichaamsgewicht werden bij mannen en vrouwen geen belangrijke verschillen in de farmacokinetische parameters van plasma en urine waargenomen voor vrije en totaal cobalaminen-(III) na toediening van 5 g of 10 g Cyanokit.

Bij patiënten met cyanidevergiftiging wordt verwacht dat hydroxocobalamine aan cyanide bindt om cyanocobalamine te vormen, dat in de urine wordt uitgescheiden. In deze populatie kan de farmacokinetiek van totaal cobalaminen-(III) worden beïnvloed door de hoeveelheid cyanide in het lichaam, omdat bij gezonde vrijwilligers is gemeld dat cyanocobalamine een twee- tot driemaal lagere halfwaardetijd heeft dan totaal cobalaminen-(III).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onder narcose gebrachte konijnen vertoonde hydroxocobalamine hemodynamische effecten (een hogere gemiddelde arteriële bloeddruk en totale perifere weerstand, een lagere cardiale output). Deze effecten houden verband met de eigenschap van hydroxocobalamine om stikstofdioxide-concentraties te verminderen.

Er werd geen speciaal risico voor mensen vastgesteld aan de hand van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit. De lever en de nieren bleken de belangrijkste doelorganen te zijn. Deze bevindingen werden echter uitsluitend waargenomen bij blootstellingsniveaus waarvan wordt aangenomen dat deze hoger zijn dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, waardoor deze gegevens weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Er werd met name leverfibrose waargenomen na toediening van hydroxocobalamine gedurende vier weken in een dosis van 300 mg/kg bij honden. Het is onwaarschijnlijk dat deze bevinding voor de mens relevant is, omdat dit effect niet werd gemeld in kortdurende onderzoeken die met hydroxocobalamine werden uitgevoerd.

Ontwikkelingstoxiciteit, waaronder teratogeniciteit, werd waargenomen bij ratten en konijnen bij dosisniveaus van 150 mg/kg en meer, dagelijks toegediend gedurende de gehele organogenese. De dosis van 150 mg/kg komt ongeveer overeen met de maximale aanbevolen dosis voor de mens.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fertiliteit bij mannen en vrouwen en ook niet over de peri- en postnatale ontwikkeling. Het carcinogeen potentieel van hydroxocobalamine is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (voor het stellen van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Fysische onverenigbaarheid (deeltjesvorming) werd waargenomen bij het mengen van gereconstitueerde hydroxocobalamineoplossing met de volgende geneesmiddelen: diazepam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycerine, pentobarbital, fenytoïnenatrium, propofol en thiopental.

Chemische onverenigbaarheid werd waargenomen bij een mengsel van gereconstitueerde hydroxocobalamineoplossing en de volgende geneesmiddelen: epinefrine, lidocaïne-hydrochloride, adenosine, atropine, midazolam, ketamine, succinylcholinechloride, amiodaron-hydrochloride, natriumbicarbonaat, natriumthiosulfaat en natriumnitriet, en is gemeld voor ascorbinezuur..

Als gevolg hiervan mogen deze en andere geneesmiddelen niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze lijn als hydroxocobalamine worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van hydroxocobalamine en bloedproducten (volbloed, erythrocytenconcentraat, trombocytenconcentraat en vers bevroren plasma) via dezelfde intraveneuze lijn wordt niet aanbevolen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Ten behoeve van ambulante gebruik mag Cyanokit gedurende korte tijd worden blootgesteld aan de temperatuurschommelingen van een normaal transport (15 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 40°C), een transport in de woestijn (4 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 60°C) en cycli van bevriezen/ontdooien (15 dagen blootstelling aan temperaturen die variëren van -20°C tot 40°C). Als deze tijdelijke condities overschreden worden, moet het product worden weggegooid.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tijdens gebruik is bij een temperatuur tussen 2°C en 40°C gedurende 6 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik; de bewaartijd bij 2°C-8°C is gewoonlijk niet langer dan 6 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze, glazen injectieflacon van 250 ml met een broombutylrubberen stop en een aluminium dop met een plastic kapje.

Elke verpakking bevat één injectieflacon, verpakt in een kartonnen doos, één steriele overloopnaald, één steriele intraveneuze infusie-set en één steriele korte katheter voor toediening aan kinderen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Elke injectieflacon moet met behulp van de meegeleverde steriele overloopnaald met 200 ml oplosmiddel worden gereconstitueerd. Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie is het aanbevolen oplosmiddel. Alleen wanneer geen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie beschikbaar is, mag ook Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie worden gebruikt.

De injectieflacon met Cyanokit moet gedurende minimaal 1 minuut worden gezwenkt of omgekeerd om de oplossing te mengen. De flacon mag niet geschud worden, omdat schudden schuim in de injectieflacon kan veroorzaken, waardoor het controleren van de reconstitutie minder makkelijk is. Omdat de gereconstitueerde oplossing een donkerrode oplossing is, kunnen sommige niet-oplosbare deeltjes eventueel niet worden gezien. Daarom moet de in de kit meegeleverde intraveneuze infusieset worden gebruikt aangezien deze een geschikte filter bevat en met de gereconstitueerde oplossing moet worden gevuld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2007

Datum van laatste verlenging: 20 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Of

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

Of

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 2,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2,5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 100 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
Twee injectieflacons
Twee overloopnaalden.
Eén intraveneuze infusie-set.
Eén korte katheter voor toediening aan kinderen.

Deze kit bevat geen oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor informatie over bewaarcondities bij ambulante gebruik.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 2,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2,5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 100 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
Eén injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 2,5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2,5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 100 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie met 2,5 g hydroxocobalamine.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**VOORLICHTINGSSTICKER VOOR ARTSEN EN ANDERE BEROEPSBEOEFENAREN IN
DE GEZONDHEIDSZORG**

“Aan te brengen in het medisch dossier van de patiënt:

Aan deze patiënt is Cyanokit toegediend.

Cyanokit kan de beoordeling van brandwonden (vanwege rode verkleuring van de huid) en laboratoriumtests beïnvloeden en kan ertoe leiden dat hemodialyseapparaten worden afgesloten (zie Samenvatting van de productkenmerken).”

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De injectieflacon bevat 5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
Eén injectieflacon
Eén overloopnaald.
Eén intraveneuze infusie-set.
Eén korte katheter voor toediening aan kinderen.

Deze kit bevat geen oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor informatie over bewaarcondities bij ambulante gebruik.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De injectieflacon bevat 5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
Eén injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyanokit 5 g poeder voor oplossing voor infusie
Hydroxocobalamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De injectieflacon bevat 5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zoutzuur (voor het stellen van de pH).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie met 5 g hydroxocobalamine.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/420/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**VOORLICHTINGSSTICKER VOOR ARTSEN EN ANDERE BEROEPSBEOEFENAREN IN
DE GEZONDHEIDSZORG**

“Aan te brengen in het medisch dossier van de patiënt:

Aan deze patiënt is Cyanokit toegediend.

Cyanokit kan de beoordeling van brandwonden (vanwege rode verkleuring van de huid) en laboratoriumtests beïnvloeden en kan ertoe leiden dat hemodialyseapparaten worden afgesloten (zie Samenvatting van de productkenmerken).”

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cyanokit 2,5 g poeder voor oplossing voor infusie hydroxocobalamine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cyanokit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cyanokit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cyanokit bevat de werkzame stof hydroxocobalamine.

Cyanokit is een tegengif (antidotum) voor de behandeling van bekende of vermoede cyanidevergiftiging voor alle leeftijdscategorieën.

De toediening van Cyanokit moet gepaard gaan met passende decontaminatie- (ontsmettings-) en ondersteunende maatregelen.

Cyanide is een zeer giftige chemische stof. Cyanidevergiftiging kan worden veroorzaakt door blootstelling aan rook van brand in huis en industriële branden, door het inademen of doorslikken van cyanide of door contact van de huid met cyanide.

2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- als u allergisch bent voor hydroxocobalamine of vitamine B₁₂. Hiermee moet rekening worden gehouden voordat u met Cyanokit wordt behandeld.
- als u met Cyanokit bent behandeld en u het volgende moet ondergaan:
 - bloed- of urineonderzoek. Cyanokit kan de uitslagen van deze onderzoeken beïnvloeden.
 - een beoordeling van brandwonden. Cyanokit kan de beoordeling beïnvloeden vanwege de rode verkleuring van de huid.
 - hemodialyse. Cyanokit kan ertoe leiden dat hemodialyseapparaten worden uitgeschakeld zolang het niet uit het bloed is verwijderd (dit duurt ten minste 5,5 tot 6,5 dagen).
 - controle van de nierfunctie: Cyanokit kan leiden tot nierfalen en kristallen in de urine.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cyanokit nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gedetailleerde informatie voor uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over gelijktijdige toediening van Cyanokit met andere geneesmiddelen treft u aan het eind van deze bijsluiter aan (zie “Instructies voor verwerking”).

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel wordt in noodgevallen gebruikt. Het kan tijdens zwangerschap en bij borstvoeding worden toegediend.

Licht uw arts zo snel mogelijk in als u zwanger was of denkt dat u eventueel zwanger was tijdens de behandeling met Cyanokit.

Uw arts zal u aanraden om na behandeling met Cyanokit te stoppen met het geven van borstvoeding.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

Uw arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal Cyanokit via een infusie in een ader aan u toedienen. U heeft misschien één of twee infusies nodig.

De eerste infusie met Cyanokit wordt gedurende 15 minuten toegediend. Voor volwassenen is de initiële dosis 5 g. Voor kinderen is dat 70 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximumdosis van 5 g. Als u een tweede infusie nodig heeft, dan duurt deze 15 minuten tot 2 uur. Dit is afhankelijk van de ernst van de vergiftiging. De aanbevolen maximale totale dosis is 10 g voor volwassenen en 140 mg/kg voor kinderen, met een maximum van 10 g.

Gedetailleerde instructies voor uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het bereiden van de infusie met Cyanokit en over het bepalen van de dosis treft u aan het eind van deze bijsluiter aan (zie “Instructies voor verwerking”).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen worden verwacht (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Allergie (overgevoeligheid)

Licht uw arts **onmiddellijk** in als u tijdens of na deze behandeling last krijgt van de volgende symptomen:

- zwelling rondom de ogen, lippen, tong, keel of handen
- ademhalingsproblemen, heesheid, spraakproblemen
- roodheid van de huid, netelroos (urticaria) of jeuk.

Dergelijke bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk aandacht nodig.

Problemen met hart en bloeddruk

- symptomen zoals hoofdpijn of duizeligheid, aangezien deze een gevolg kunnen zijn van een stijging van de bloeddruk. Deze stijging van de bloeddruk treedt met name op aan het eind van deze behandeling en neemt gewoonlijk binnen enkele uren weer af
- onregelmatige hartslag
- roodheid in het gezicht (blozen).

Een daling van de bloeddruk en een snellere hartslag zijn ook waargenomen bij patiënten met cyanidevergiftiging.

Problemen met de ademhaling en borstkas

- vocht in de borstkas (pleura-effusie)
- ademhalingsproblemen
- een beklemd gevoel op de keel
- een droge keel
- druk op de borst.

Problemen met de nieren en urinewegen

- nieraandoeningen, zoals acute nierfunctiestoornis en kristallen in de urine
- rode verkleuring van de urine.

Bij alle patiënten doet zich gedurende de eerste drie dagen na toediening een duidelijk waarneembare donkerrode verkleuring van de urine voor. De urineverkleuring kan maximaal 35 dagen na toediening van Cyanokit aanhouden. Deze rode verkleuring heeft verder geen gevolgen voor uw lichaam.

Maag-darmproblemen (problemen met de spijsvertering)

- buikklachten
- verstoring van de spijsvertering (indigestie)
- diarree
- misselijkheid
- braken
- slikproblemen.

Oogproblemen

- zwelling, irritatie, roodheid.

Huidreacties

- de meeste patiënten ervaren een omkeerbare rode verkleuring van de huid en slijmvliezen, die maximaal 15 dagen na toediening van Cyanokit kan aanhouden.
- blaarachtige wondjes van de huid (pustuleuze huiduitslag). Deze kunnen verscheidene weken aanhouden en komen voornamelijk voor in het gezicht en de hals.
- ontsteking van dat deel van het lichaam waar het infuus heeft gezeten.

Andere bijwerkingen

- rusteloosheid
- geheugenproblemen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- zwelling van de enkels
- veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoeken voor bepaalde witte bloedcellen (lymfocyten)
- gekleurd plasma, wat een kunstmatige stijging of daling van bepaalde laboratoriumwaarden kan veroorzaken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon, de kartonnen doos en de doos na EXP.

Bewaren beneden 25°C.

Ten behoeve van ambulante gebruik mag Cyanokit gedurende korte tijd worden blootgesteld aan de temperatuurschommelingen van

- normaal transport (15 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 40°C)
- transport in de woestijn (4 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 60°C) en
- cycli van bevriezen/ontdooien (15 dagen blootstelling aan temperaturen die variëren van -20°C tot 40°C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie “Instructies voor verwerking” aan het eind van deze bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is hydroxocobalamine. Elke injectieflacon bevat 2,5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 100 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.
- De andere stof in dit middel is zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet Cyanokit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cyanokit poeder voor oplossing voor infusie is een donkerrood kristallijn poeder, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een broombutylrubberen stop en een aluminium dop met een plastic kapje.

Elke verpakking bevat twee injectieflacons (elke injectieflacon is verpakt in een kartonnen doos), twee steriele overloopnaalden, één steriele intraveneuze infusie-set en één steriele korte katheter voor toediening aan kinderen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

Fabrikant

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

Of

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

Of

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor verwerking

De maatregelen bij cyanidevergiftiging moeten onder meer bestaan uit het onmiddellijk vrijmaken en vrijhouden van de luchtwegen, adequate oxygenatie en hydratatie, cardiovasculaire ondersteuning en behandeling van toevallen. Afhankelijk van de blootstellingsweg moeten decontaminatiemaatregelen worden overwogen.

Cyanokit is geen vervanging voor zuurstoftherapie en mag het instellen van bovengenoemde maatregelen niet vertragen.

Vaak zijn het optreden en de omvang van cyanidevergiftiging aanvankelijk niet bekend. Er is geen algemeen verkrijgbare, snelle, bevestigende bloedtest voor cyanide. Echter, als een bepaling van de cyanidewaarde in het bloed is gepland, wordt geadviseerd om het bloedmonster voor het begin van de behandeling met Cyanokit af te nemen. Beslissingen omtrent de behandeling moeten worden genomen op basis van de klinische voorgeschiedenis en/of de tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging. Bij klinische verdenking op cyanidevergiftiging wordt onmiddellijke toediening van Cyanokit ten sterkste aanbevolen.

Bereiding van Cyanokit

Elke injectieflacon moet met behulp van de meegeleverde steriele overloopnaald **met 100 ml oplosmiddel** worden gereconstitueerd. **Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie** is het aanbevolen oplosmiddel. Alleen wanneer geen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie beschikbaar is, mag ook Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie worden gebruikt.

De injectieflacon met Cyanokit moet gedurende minimaal 30 seconden worden gezwenkt of omgekeerd om de oplossing te mengen. De flacon mag niet geschud worden, omdat schudden schuim in de injectieflacon kan veroorzaken, waardoor het controleren van de reconstitutie minder makkelijk is. Omdat de gereconstitueerde oplossing een donkerrode oplossing is, kunnen sommige niet-oplosbare deeltjes eventueel niet worden gezien. Daarom moet de in de kit meegeleverde intraveneuze infusieset worden gebruikt aangezien deze een geschikte filter bevat en met de gereconstitueerde oplossing moet worden gevuld. Herhaal deze procedure zonodig met de tweede injectieflacon.

Dosering

Aanvangsdosis

Volwassenen: De aanvangsdosis van Cyanokit is 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de aanvangsdosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

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

Vervolg dosis

Afhankelijk van de ernst van de vergiftiging en de klinische respons kan een tweede dosis worden toegediend.

Volwassenen: De vervolg dosis van Cyanokit is 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de vervolg dosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

Maximale dosis

Volwassenen: De maximale aanbevolen totale dosis is 10 g.

Pediatrische patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de maximale aanbevolen totale dosis 140 mg/kg, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 10 g.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Een aanpassing van de dosis is bij deze patiënten niet nodig.

Wijze van toediening

De aanvangsdosis van Cyanokit wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 15 minuten.

De snelheid van de intraveneuze infusie van de tweede dosis varieert van 15 minuten (bij uiterst instabiele patiënten) tot 2 uur en wordt bepaald op basis van de conditie van de patiënt.

Gelijktijdige toediening van Cyanokit en andere producten

Cyanokit mag niet gemengd worden met andere verdunningsmiddelen dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie.

Omdat fysische en chemische onverenigbaarheden zijn waargenomen met een aantal geselecteerde geneesmiddelen die vaak bij pogingen tot reanimeren worden gebruikt, mogen deze en andere

geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn als hydroxocobalamine worden toegediend.

Indien bloedproducten (volbloed, erythrocytenconcentraat, trombocytenconcentraat en vers bevroren plasma) en hydroxocobalamine gelijktijdig worden toegediend, dan wordt het gebruik van aparte intraveneuze lijnen (bij voorkeur op contralaterale ledematen) aanbevolen.

Gebruik in combinatie met andere antidota voor cyanide: Chemische onverenigbaarheid werd waargenomen bij natriumthiosulfaat en natriumnitriet. Als wordt besloten om tegelijk met Cyanokit ook een ander antidotum voor cyanide toe te dienen, dan mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing tijdens gebruik

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tijdens gebruik is bij een temperatuur tussen 2°C en 40°C gedurende 6 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik; de bewaartijd bij 2°C-8°C is gewoonlijk niet langer dan 6 uur.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cyanokit 5 g poeder voor oplossing voor infusie hydroxocobalamine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cyanokit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cyanokit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cyanokit bevat de werkzame stof hydroxocobalamine.

Cyanokit is een tegengif (antidotum) voor de behandeling van bekende of vermoede cyanidevergiftiging voor alle leeftijdscategorieën.

De toediening van Cyanokit moet gepaard gaan met passende decontaminatie- (ontsmettings-) en ondersteunende maatregelen.

Cyanide is een zeer giftige chemische stof. Cyanidevergiftiging kan worden veroorzaakt door blootstelling aan rook van brand in huis en industriële branden, door het inademen of doorslikken van cyanide of door contact van de huid met cyanide.

2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- als u allergisch bent voor hydroxocobalamine of vitamine B₁₂. Hiermee moet rekening worden gehouden voordat u met Cyanokit wordt behandeld.
- als u met Cyanokit bent behandeld en u het volgende moet ondergaan:
 - bloed- of urineonderzoek. Cyanokit kan de uitslagen van deze onderzoeken beïnvloeden.
 - een beoordeling van brandwonden. Cyanokit kan de beoordeling beïnvloeden vanwege de rode verkleuring van de huid.
 - hemodialyse. Cyanokit kan ertoe leiden dat hemodialyseapparaten worden uitgeschakeld zolang het niet uit het bloed is verwijderd (dit duurt ten minste 5,5 tot 6,5 dagen).
 - controle van de nierfunctie: Cyanokit kan leiden tot nierfalen en kristallen in de urine.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cyanokit nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gedetailleerde informatie voor uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over gelijktijdige toediening van Cyanokit met andere geneesmiddelen treft u aan het eind van deze bijsluiter aan (zie “Instructies voor verwerking”).

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel wordt in noodgevallen gebruikt. Het kan tijdens zwangerschap en bij borstvoeding worden toegediend.

Licht uw arts zo snel mogelijk in als u zwanger was of denkt dat u eventueel zwanger was tijdens de behandeling met Cyanokit.

Uw arts zal u aanraden om na behandeling met Cyanokit te stoppen met het geven van borstvoeding.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

Uw arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal Cyanokit via een infusie in een ader aan u toedienen. U heeft misschien één of twee infusies nodig.

De eerste infusie met Cyanokit wordt gedurende 15 minuten toegediend. Voor volwassenen is de initiële dosis 5 g. Voor kinderen is dat 70 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximumdosis van 5 g. Als u een tweede infusie nodig heeft, dan duurt deze 15 minuten tot 2 uur. Dit is afhankelijk van de ernst van de vergiftiging. De aanbevolen maximale totale dosis is 10 g voor volwassenen en 140 mg/kg voor kinderen, met een maximum van 10 g.

Gedetailleerde instructies voor uw arts of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het bereiden van de infusie met Cyanokit en over het bepalen van de dosis treft u aan het eind van deze bijsluiter aan (zie “Instructies voor verwerking”).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen worden verwacht (frequentie kan niet worden bepaald):

Allergie (overgevoeligheid)

Licht uw arts **onmiddellijk** in als u tijdens of na deze behandeling last krijgt van de volgende symptomen:

- zwelling rondom de ogen, lippen, tong, keel of handen
- ademhalingsproblemen, heesheid, spraakproblemen
- roodheid van de huid, netelroos (urticaria) of jeuk.

Dergelijke bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk aandacht nodig.

Problemen met hart en bloeddruk

- symptomen zoals hoofdpijn of duizeligheid, aangezien deze een gevolg kunnen zijn van een stijging van de bloeddruk. Deze stijging van de bloeddruk treedt met name op aan het eind van deze behandeling en neemt gewoonlijk binnen enkele uren weer af
- onregelmatige hartslag
- roodheid in het gezicht (blozen).

Een daling van de bloeddruk en een snellere hartslag zijn ook waargenomen bij patiënten met cyanidevergiftiging.

Problemen met de ademhaling en borstkas

- vocht in de borstkas (pleura-effusie)
- ademhalingsproblemen
- een beklemd gevoel op de keel
- een droge keel
- druk op de borst.

Problemen met de nieren en urinewegen

- nieraandoeningen, zoals acute nierfunctiestoornis en kristallen in de urine
- rode verkleuring van de urine.

Bij alle patiënten doet zich gedurende de eerste drie dagen na toediening een duidelijk waarneembare donkerrode verkleuring van de urine voor. De urineverkleuring kan maximaal 35 dagen na toediening van Cyanokit aanhouden. Deze rode verkleuring heeft verder geen gevolgen voor uw lichaam.

Maag-darmproblemen (problemen met de spijsvertering)

- buikklachten
- verstoring van de spijsvertering (indigestie)
- diarree
- misselijkheid
- braken
- slikproblemen.

Oogproblemen

- zwelling, irritatie, roodheid.

Huidreacties

- de meeste patiënten ervaren een omkeerbare rode verkleuring van de huid en slijmvliezen, die maximaal 15 dagen na toediening van Cyanokit kan aanhouden.
- blaarachtige wondjes van de huid (pustuleuze huiduitslag). Deze kunnen verscheidene weken aanhouden en komen voornamelijk voor in het gezicht en de hals.
- ontsteking van dat deel van het lichaam waar het infuus heeft gezeten.

Andere bijwerkingen

- rusteloosheid
- geheugenproblemen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- zwelling van de enkels
- veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoeken voor bepaalde witte bloedcellen (lymfocyten)
- gekleurd plasma, wat een kunstmatige stijging of daling van bepaalde laboratoriumwaarden kan veroorzaken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon, de kartonnen doos en de doos na EXP.

Bewaren beneden 25°C.

Ten behoeve van ambulante gebruik mag Cyanokit gedurende korte tijd worden blootgesteld aan de temperatuurschommelingen van

- normaal transport (15 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 40°C)
- transport in de woestijn (4 dagen blootstelling aan temperaturen variërend van 5°C tot 60°C) en
- cycli van bevriezen/ontdooien (15 dagen blootstelling aan temperaturen die variëren van -20°C tot 40°C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie “Instructies voor verwerking” aan het eind van deze bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is hydroxocobalamine. De injectieflacon bevat 5 g hydroxocobalamine. Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat elke ml van de gereconstitueerde oplossing 25 mg hydroxocobalamine.
- De andere stof in dit middel is zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet Cyanokit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cyanokit poeder voor oplossing voor infusie is een donkerrood kristallijn poeder, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een broombutylrubberen stop en een aluminium dop met een plastic kapje.

Elke verpakking bevat één injectieflacon verpakt in een kartonnen doos, één steriele overloopnaald, één steriele intraveneuze infusie-set en één steriele korte katheter voor toediening aan kinderen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

Fabrikant

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

Of

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
België

Of

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor verwerking

De maatregelen bij cyanidevergiftiging moeten onder meer bestaan uit het onmiddellijk vrijmaken en vrijhouden van de luchtwegen, adequate oxygenatie en hydratatie, cardiovasculaire ondersteuning en behandeling van toevallen. Afhankelijk van de blootstellingsweg moeten decontaminatiemaatregelen worden overwogen.

Cyanokit is geen vervanging voor zuurstoftherapie en mag het instellen van bovengenoemde maatregelen niet vertragen.

Vaak zijn het optreden en de omvang van cyanidevergiftiging aanvankelijk niet bekend. Er is geen algemeen verkrijgbare, snelle, bevestigende bloedtest voor cyanide. Echter, als een bepaling van de cyanidewaarde in het bloed is gepland, wordt geadviseerd om het bloedmonster voor het begin van de behandeling met Cyanokit af te nemen. Beslissingen omtrent de behandeling moeten worden genomen op basis van de klinische voorgeschiedenis en/of de tekenen en symptomen van cyanidevergiftiging. Bij klinische verdenking op cyanidevergiftiging wordt onmiddellijke toediening van Cyanokit ten sterkste aanbevolen.

Bereiding van Cyanokit

De injectieflacon moet met behulp van de meegeleverde steriele overloopnaald **met 200 ml oplosmiddel** worden gereconstitueerd. **Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie** is het aanbevolen oplosmiddel. Alleen wanneer geen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie beschikbaar is, mag ook Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie worden gebruikt.

De injectieflacon met Cyanokit moet gedurende minimaal 1 minuut worden gezwenkt of omgekeerd om de oplossing te mengen. De flacon mag niet geschud worden, omdat schudden schuim in de injectieflacon kan veroorzaken, waardoor het controleren van de reconstitutie minder makkelijk is. Omdat de gereconstitueerde oplossing een donkerrode oplossing is, kunnen sommige niet-oplosbare deeltjes eventueel niet worden gezien. Daarom moet de in de kit meegeleverde intraveneuze infusieset

worden gebruikt aangezien deze een geschikte filter bevat en met de gereconstitueerde oplossing moet worden gevuld.

Dosering

Aanvangsdosis

Volwassenen: De aanvangsdosis van Cyanokit is 5 g (200 ml, volledig volume van gereconstitueerde oplossing).

Pediatrie patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de aanvangsdosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

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

Vervolgdosis

Afhankelijk van de ernst van de vergiftiging en de klinische respons kan een tweede dosis worden toegediend.

Volwassenen: De vervolgdosis van Cyanokit is 5 g (200 ml, volledig volume van gereconstitueerde oplossing).

Pediatrie patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de vervolgdosis van Cyanokit 70 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 5 g.

Maximale dosis

Volwassenen: De maximale aanbevolen totale dosis is 10 g.

Pediatrie patiënten: Bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar oud) is de maximale aanbevolen totale dosis 140 mg/kg, waarbij deze niet hoger mag zijn dan 10 g.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Een aanpassing van de dosis is bij deze patiënten niet nodig.

Wijze van toediening

De aanvangsdosis van Cyanokit wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 15 minuten.

De snelheid van de intraveneuze infusie van de tweede dosis varieert van 15 minuten (bij uiterst instabiele patiënten) tot 2 uur en wordt bepaald op basis van de conditie van de patiënt.

Gelijktijdige toediening van Cyanokit en andere producten

Cyanokit mag niet gemengd worden met andere verdunningsmiddelen dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of Ringerlactaat of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie.

Omdat fysische en chemische onverenigbaarheden zijn waargenomen met een aantal geselecteerde geneesmiddelen die vaak bij pogingen tot reanimeren worden gebruikt, mogen deze en andere geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn als hydroxocobalamine worden toegediend.

Indien bloedproducten (volbloed, erythrocytenconcentraat, trombocytenconcentraat en vers bevroren plasma) en hydroxocobalamine gelijktijdig worden toegediend, dan wordt het gebruik van aparte intraveneuze lijnen (bij voorkeur op contralaterale ledematen) aanbevolen.

Gebruik in combinatie met andere antidota voor cyanide: Chemische onverenigbaarheid werd waargenomen bij natriumthiosulfaat en natriumnitriet. Als wordt besloten om tegelijk met Cyanokit ook een ander antidotum voor cyanide toe te dienen, dan mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing tijdens gebruik

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tijdens gebruik is bij een temperatuur tussen 2°C en 40°C gedurende 6 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik; de bewaartijd bij 2°C-8°C is gewoonlijk niet langer dan 6 uur.