

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyanokit 2,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2,5 g hydroksykobalaminy.

Po odtworzeniu w 100 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Ciemnoczerwony krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami we wszystkich przedziałach wiekowych.

Lek Cyanokit jest przeznaczony do podawania z jednoczesnym przeprowadzeniem odpowiedniej dekontaminacji i zastosowaniem środków wspomagających (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Dorośli: dawka początkowa leku Cyanokit wynosi 5 g (2 x 100 mL).

Dzieci i młodzież: dawka początkowa leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Masa ciała w kg	5	10	20	30	40	50	60
Dawka początkowa w g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
w mL	14	28	56	84	112	140	168

Kolejne dawki

W zależności od ciężkości zatrucia i odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 4.4) można podać drugą dawkę.

Dorośli: kolejna dawka leku Cyanokit wynosi 5 g (2 x 100 mL).

Dzieci i młodzież: kolejna dawka leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Dawka maksymalna

Dorośli: maksymalna zalecana dawka całkowita wynosi 10 g.

Dzieci i młodzież: maksymalna zalecana dawka całkowita u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 140 mg/kg mc., nie należy stosować dawki większej niż 10 g.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Mimo że nie badano skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, w tej grupie pacjentów dostosowanie dawki nie jest wymagane, ponieważ Cyanokit podaje się jako leczenie ratujące tylko w sytuacjach nagłych zagrażających życiu.

Sposób podawania

Dawkę początkową produktu Cyanokit podaje się w infuzji dożylniej przez 15 minut.

Szybkość infuzji dożylniej drugiej dawki wynosi od 15 minut (w przypadku skrajnie niestabilnych pacjentów) do 2 godzin, w zależności od stanu pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Brak.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie zatrucia cyjankami musi obejmować natychmiastowe sprawdzenie drożności dróg oddechowych, właściwe natlenienie i nawodnienie, leczenie wspomagające układ krążenia i leczenie drgawek. Należy podjąć działania mające na celu dekontaminację w zależności od drogi ekspozycji.

Lek Cyanokit nie zastępuje tlenoterapii i jego stosowanie nie może opóźniać wdrożenia powyższych czynności.

Obecność i nasilenie zatrucia cyjankami są często początkowo nieznane. Nie istnieje szeroko dostępne, szybkie badanie krwi potwierdzające zatrucie cyjankami. Decyzje dotyczące terapii muszą być podejmowane na podstawie wywiadu klinicznego i (lub) objawów i oznak zatrucia cyjankami.

Zatrucie cyjankami może być spowodowane ekspozycją na dym w palących się zamkniętych pomieszczeniach, inhalacją, spożyciem lub ekspozycją skórą. Do źródeł zatrucia cyjankami należą cyjanowodor i jego sole, cyjany, w tym rośliny wytwarzające cyjanki, nitryle alifatyczne lub wydłużona ekspozycja na nitroprusydek sodu.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia cyjankami

Częste objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia cyjankami obejmują: nudności, wymioty, ból głowy, zmianę stanu psychicznego (np. splątanie, dezorientację), uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, przyspieszenie oddechu lub bardzo szybki oddech (objaw wczesny), spowolnienie oddechu lub bezdech (objaw późny), nadciśnienie (objaw wczesny) lub niedociśnienie (objaw późny), zapaść krążeniowa, drgawki lub śpiączka, rozszerzenie źrenic i stężenie mleczanu w osoczu > 8 mmol/l.

W sytuacji gdy jest wiele ofiar, jak w przypadku ataku terrorystycznego lub katastrofy chemicznej, objawy paniki, w tym przyspieszenie oddechu i wymioty, mogą naśladować wczesne oznaki zatrucia cyjankami. Obecność zmiany stanu psychicznego (splątanie i dezorientacja) i (lub) rozszerzenie źrenic wskazują na rzeczywiste zatrucie cyjankami.

Wdychanie dymu

Nie wszystkie ofiary wdychania dymu muszą koniecznie ulec zatruciu cyjankami, ale mogą ulec oparzeniom, urazom i ekspozycji na inne substancje toksyczne pogarszające obraz kliniczny. Przed podaniem leku Cyanokit zaleca się zbadanie poszkodowanych pod kątem wystąpienia i następujących czynników:

- ekspozycja na dym pożarowy w zamkniętym obszarze,
- obecność sadzy wokół ust, nosa i (lub) części ustnej gardła,
- zmieniony stan psychiczny.

W takiej sytuacji obecność niedociśnienia i (lub) stężenia mleczanu w osoczu ≥ 10 mmol/l (większe niż wspomniano w punkcie „Objawy przedmiotowe i podmiotowe” ze względu na fakt, że tlenek węgla przyczynia się do powstawania kwasicy mleczanowej) nasuwają z dużym prawdopodobieństwem podejrzenie zatrucia cyjankami. W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie wolno opóźniać podania leku Cyanokit nawet jeśli nie jest znane stężenie mleczanu w osoczu.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminę mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, dlatego przed podaniem leku Cyanokit u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na hydroksykobalaminę lub witaminę B₁₂ trzeba rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek

W moczu zdrowych ochotników, którym podawano hydroksykobalaminę, obserwowano występowanie kryształów szczawianu. U pacjentów leczonych hydroksykobalaminą po stwierdzonym lub podejrzanym zatruciu cyjankami zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek i występowanie kryształów szczawianu wapnia w moczu. W niektórych sytuacjach aby osiągnąć powrót do prawidłowego stanu, wymagana była hemodializa (patrz punkt 4.8).

Z tego względu, jako środek ostrożności należy po podaniu leku Cyanokit regularnie monitorować czynność nerek (w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy) aż do 7 dni od rozpoczęcia stosowania leku.

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

U pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminę może wystąpić ustępujące, zwykle bezobjawowe, zwiększenie ciśnienia krwi. Maksymalny obserwowany wzrost ciśnienia krwi występował do momentu zakończenia infuzji (patrz punkt 4.8).

Wpływ na testy do oznaczania cyjanków we krwi

Hydroksykobalamina spowoduje zmniejszenie stężenia cyjanków we krwi. Oznaczenie stężenia cyjanków we krwi nie jest wymagane i brak tego oznaczenia nie może opóźniać leczenia hydroksykobalaminą, może być jednak przydatne do udokumentowania zatrucia cyjankami. Jeśli planuje się oznaczenie stężenia cyjanków we krwi, zaleca się pobranie próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cyanokit.

Zakłócenia oceny oparzeń

Ze względu na ciemnoczerwony kolor hydroksykobalamina może wywoływać czerwone zabarwienie skóry i z tego względu może zakłócać ocenę oparzeń. Jednakże wystąpienie zmian skórnych, obrzęku i bólu z dużą pewnością wskazuje na oparzenia.

Zakłócenia badań laboratoryjnych

Ze względu na ciemnoczerwony kolor hydroksykobalaminy może zakłócać oznaczenia parametrów laboratoryjnych (np. chemia kliniczna, hematologia, koagulacja i parametry badania moczu). Badania *in vitro* wskazują, że zakres i czas trwania zakłóceń zależą od wielu czynników, takich jak dawka hydroksykobalaminy, analit, stężenie analitu, metodologia, analizator, stężenie kobalaminy-(III) w tym cyjanokobalaminy i częściowo czas pomiędzy pobraniem próbki i jej oznaczeniem.

Na podstawie badań *in vitro* i danych farmakokinetycznych uzyskanych w grupie zdrowych ochotników w poniższej tabeli opisano zakłócenia badań laboratoryjnych, które mogą występować po podaniu hydroksykobalaminy w dawce 5 g. Można się spodziewać, że zakłócenia po podaniu dawki 10 g będą się utrzymywały maksymalnie przez dodatkowe 24 godziny. Zakres i czas trwania zakłóceń u pacjentów z zatruciem cyjankami może różnić się w zależności od ciężkości zatrucia. Wyniki mogą różnić się znacznie w zależności od analizatora, z tego względu podczas podawania i interpretacji wyników laboratoryjnych konieczne jest zachowanie ostrożności.

Zakłócenia badań laboratoryjnych obserwowane *in vitro* po podaniu hydroksykobalaminy

Parametr laboratoryjny	Brak zakłóceń	Fałszywe zawyżenie*	Fałszywe zaniżenie*	Nieprzewidywalne***	Czas trwania zakłócenia po podaniu dawki 5 g
Parametry chemiczne	Wapń Sód Potas Chlorki Mocznik Gamma-glutamylotransferaza (GGT)	Kreatynina Bilirubina całkowita i sprzężona** Trójglicerydy Cholesterol Białko całkowite Glukoza Albumina Fosfataza zasadowa	Aminotransferaza alaninowa (ALT) Amylaza	Fosforan Kwas moczowy Aminotransferaza asparaginowa (AST) Kinaza kreatynowa (CK) Izoenzym MB kinazy kreatynowej (CKMB) Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	24 godziny z wyjątkiem bilirubiny (do 4 dni)
Hematologia	Eryocyty Hematokryt Średnia objętość krwinki (MCV) Leukocyty Limfocyty Monocyty Eozynofile Neutrofile Płytki krwi	Hemoglobina (Hb) Średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH) Średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC)			12-16 godzin
Koagulacja				Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) Czas protrombinowy (PT) wskaźnik Quicka lub INR	24 godziny

* $\geq 10\%$ zakłóceń obserwowanych w co najmniej jednym analizatorze

** Fałszywie zaniżone przy użyciu metody dwuazowej

*** Wyniki niezgodne

Zastosowane analizatory: 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)

Hydroksykobalamina może zakłócać oznaczenie wszystkich parametrów kolorymetrycznych moczu. Wpływ na te badania utrzymuje się zazwyczaj 48 godzin po podaniu dawki 5 g, ale może trwać dłużej. Przez okres występowania zmiany zabarwienia moczu konieczne jest zachowanie ostrożności podczas interpretacji badań kolorymetrycznych moczu.

Zakłócenia hemodializy

Z powodu swojego ciemnoczerwonego koloru hydroksykobalamina może powodować wyłączenie aparatów do hemodializy wskutek błędnego wykrycia „wypływu krwi”. Należy to wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem hemodializy u pacjentów leczonych hydroksykobalamina.

Stosowanie jednoczesne z innymi antidotami na cyjanki

Nie ustalono bezpieczeństwa jednoczesnego podawania antidotów przeciwko cyjankom z lekiem Cyanokit (patrz punkt 6.2). W przypadku podjęcia decyzji o podaniu innego antidotum przeciwko cyjankom jednocześnie z lekiem Cyanokit, produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie przez ten sam dostęp dożylny (patrz punkt 6.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały działania teratogenne po codziennej ekspozycji podczas organogenezy (patrz punkt 5.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania hydroksykobalaminy u kobiet w ciąży i zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Jednak biorąc pod uwagę:

- że konieczne jest podanie nie więcej niż dwóch wstrzyknień hydroksykobalaminy,
- stan potencjalnie zagrażający życiu,
- brak alternatywnej metody leczenia

hydroksykobalaminy można podawać kobietom w ciąży.

W przypadku stwierdzonej ciąży w czasie leczenia preparatem Cyanokit lub w przypadku stwierdzenia ciąży po leczeniu preparatem Cyanokit personel medyczny powinien niezwłocznie zgłosić ekspozycję w czasie ciąży podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i (lub) organom służby zdrowia oraz dokładnie obserwować ciążę i jej wynik.

Karmienie piersią

Hydroksykobalaminy podaje się w sytuacjach potencjalnie zagrażających życiu, dlatego karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do jej stosowania. Ze względu na brak danych dotyczących niemowląt karmionych piersią, po podaniu produktu Cyanokit zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych hydroksykobalaminy podawano łącznie 347 badanym. Spośród 347 badanych u 245 pacjentów podejrzewano ekspozycję na cyjanki w chwili podawania hydroksykobalaminy. Pozostałych 102 badanych było zdrowymi ochotnikami, którzy nie mieli kontaktu z cyjankami w chwili podawania hydroksykobalaminy.

Wykaz działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu leku Cyanokit. Jednakże nie można przeprowadzić analiz częstotliwości ich występowania ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie odsetka limfocytów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne w tym obrzęk naczynioruchowy, wykwity skórne, pokrzywka i świąd.

Zaburzenia psychiczne

Niepokój.

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia pamięci; zawroty głowy.

Zaburzenia oka

Obrzęk, podrażnienie, zaczerwienienie.

Zaburzenia serca

Dodatkowe skurcze komorowe. U pacjentów z zatruciem cyjankami obserwowano przyspieszoną częstość pracy serca.

Zaburzenia naczyniowe

Przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, ustępujące zwykle w ciągu kilku godzin; uderzenia gorąca. U pacjentów z zatruciem cyjankami obserwowano zmniejszenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Wysięk opłucnowy, duszność, uczucie zatykania w gardle, suchość błony śluzowej gardła, dyskomfort w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, wymioty, nudności, dysfagia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Odwracalne zaczerwienienie skóry i błon śluzowych: u większości pacjentów będzie ono występować do 15 dni po podaniu leku Cyanokit.

Wysypki krostkowe, które mogą utrzymywać się przez kilka tygodni, obejmujące głównie twarz i szyję.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek, występowanie kryształów szczawianu wapnia w moczu (patrz punkt 4.4).

- Zmiana zabarwienia moczu: u wszystkich pacjentów pojawi się ciemnoczerwone zabarwienie moczu, znacznie nasilone w trakcie pierwszych trzech dni po podaniu leku. Zabarwienie moczu może utrzymywać się do 35 dni po podaniu leku Cyanokit (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból głowy; reakcja w miejscu wstrzyknięcia; obrzęk obwodowy.

Badania diagnostyczne

Lek Cyanokit może powodować czerwone zabarwienie osocza, co może prowadzić do fałszywego zwiększenia lub zmniejszenia stężeń niektórych parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące dzieci (w wieku od 0 do 18 lat) leczonych hydroksykobalaminą nie wykazują różnicy w profilu bezpieczeństwa stosowania hydroksykobalaminy między osobami dorosłymi a dziećmi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania dawek w wysokości 15 g nie zgłaszano swoistych dla dawki reakcji niepożądanych. W przypadku przedawkowania postępowanie należy ukierunkować na leczenie objawów. W takiej sytuacji skuteczna może być hemodializa, która jest wskazana tylko w przypadku wystąpienia istotnej toksyczności związanej z hydroksykobalaminą. Jednak hydroksykobalamina może z powodu swojego ciemnoczerwonego koloru zakłócać działanie aparatów do hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antidota, kod ATC: V03AB33

Mechanizm działania

Działanie hydroksykobalaminy w leczeniu zatrucia cyjankami wynika z jej zdolności do ścisłego wiązania jonów cyjankowych. Każda cząsteczka hydroksykobalaminy może wiązać jeden jon cyjankowy przez podstawienie ligandy hydroksylowej powiązanej z trójwartościowym jodem kobaltu i utworzenie cyjanokobalaminy. Cyjanokobalamina jest stabilnym, nietoksycznym związkiem wydalany w moczu.

Skuteczność

Ze względu na kwestie etyczne nie prowadzono żadnych kontrolowanych badań skuteczności z udziałem ludzi.

Właściwości farmakologiczne u zwierząt

Skuteczność hydroksykobalaminy była badana w kontrolowanym badaniu na dorosłych psach zatrutych cyjankiem. Otrucie psów nastąpiło po dożylnym podaniu letalnej dawki cyjanku potasu. Następnie psy otrzymały roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL, hydroksykobalaminę w dawce 75 mg/kg lub 150 mg/kg podawanej dożylnie przez 7,5 minut. Dawki 75 mg/kg i 150 mg/kg odpowiadają w przybliżeniu odpowiednio 5 g i 10 g hydroksykobalaminy u ludzi, co zostało ocenione nie tylko na podstawie masy ciała, ale również na podstawie stężenia C_{max} hydroksykobalaminy [całkowite stężenie kobalamin-(III), patrz punkt 5.2].

Przeżycie po 4 godzinach i przeżycie po 14 dniach było istotnie większe w grupie psów otrzymujących hydroksykobalaminę w dawkach 75 mg/kg i 150 mg/kg w porównaniu do psów otrzymujących tylko roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL.

Przeżycie psów zatrutych cyjankami

Parametr	Leczenie		
	Chlorek sodu 9 mg/mL (n=17)	Hydroksykobalamina	
		75 mg/kg mc. (n=19)	150 mg/kg mc. (n=18)
Przeżycie po 4 godzinach, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Przeżycie po 14 dniach, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Badanie histopatologiczne ujawniło zmiany w mózgu odpowiadające hipoksji spowodowanej zatruciem cyjankami. Częstość występowania zmian mózgowych była znacząco niższa u psów którym podawano hydroksykobalaminę w dawce 150 mg/kg niż u psów, które otrzymywały dawkę 75 mg/kg hydroksykobalaminy lub roztwór chlorku sodu 9 mg/mL.

Szybki i całkowity powrót prawidłowej czynności hemodynamicznej a następnie wartości parametrów gazometrii, pH i stężenia mleczanu po zatruciu cyjankami prawdopodobnie przyczyniły się do uzyskania lepszego wyniku w grupie zwierząt leczonych hydroksykobalamina. Hydroksykobalamina zmniejszała całkowite stężenia cyjanków w krwi z około 120 nmol/mL do 30-40 nmol/mL w końcowym etapie infuzji w porównaniu do 70 nmol/mL u psów otrzymujących tylko roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL.

- Pacjenci z zatruciem cyjankami

Badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności hydroksykobalaminy jako antidotum objęto 245 pacjentów z podejrzeniem lub stwierdzonym zatruciem cyjankami. W grupie 213 pacjentów, u których znany był ostateczny wynik terapii, przeżycie wyniosło 58%. W grupie 89 pacjentów, którzy zmarli, u 63 wystąpiło wyjściowo zatrzymanie akcji serca, co sugeruje, że wielu z tych chorych prawie na pewno cierpiało na nieodwracalne uszkodzenie mózgu przed podaniem hydroksykobalaminy. Wśród 144 pacjentów bez wyjściowego zatrzymania akcji serca ze znanym wynikiem leczenia, przeżyło 118 (82%) osób. Ponadto u 34 pacjentów z udokumentowanymi stężeniami cyjanków przekraczającymi próg letalny ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) osób przeżyło po leczeniu hydroksykobalamina.

Podanie hydroksykobalaminy było zwykle związane z normalizacją ciśnienia krwi (skurczowe ciśnienie krwi $> 90\text{mm Hg}$) u 17 z 21 pacjentów (81%) z niskim ciśnieniem krwi (skurczowe ciśnienie krwi > 0 i $\leq 90\text{mm Hg}$) po ekspozycji na cyjanki. W przypadkach, w których możliwe było późniejsze przeprowadzenie badań neurologicznych, (96 z 171 pacjentów, u których obecne były objawy neurologiczne przed podaniem hydroksykobalaminy), 51 (53%) pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminę, wykazało poprawę lub całkowite ustąpienie objawów.

- Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych hydroksykobalaminy podano około 50 ofiarom stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami w wieku 65 lub więcej lat. Skuteczność hydroksykobalaminy u tych pacjentów była zasadniczo podobna do obserwowanej u pacjentów młodszych.

- Dzieci i młodzież

Dokumentacja dotycząca skuteczności leku jest dostępna dla 54 pacjentów z tej grupy. Średni wiek pacjentów wynosił około sześć lat, a średnia dawka hydroksykobalaminy wynosiła około 120 mg/kg masy ciała. Przeżywalność, wynosząca 41%, w znacznym stopniu zależała od sytuacji klinicznej. Spośród 20 pacjentów z tej grupy bez wyjściowego zatrzymania akcji serca przeżyło 18 (90%), przy czym następstwa były obecne u 4 z nich. Skuteczność hydroksykobalaminy u noworodków, dzieci i młodzieży była zasadniczo podobna do obserwowanej u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym leku Cyanokit, występuje istotne wiązanie z białkami osocza i drobnocząsteczkowymi związkami fizjologicznymi, prowadzące do powstania różnych kobalamino-(III) kompleksów poprzez podstawienie ligandy hydroksylowej. Utworzone drobnocząsteczkowe kobalaminy-(III) w tym hydroksykobalamina są określane jako wolne kobalaminy-(III); suma kobalaminy wolnej i związanej z białkami jest określana jako całkowita kobalamina-(III). W celu odzwierciedlenia ekspozycji na sumę wszystkich pochodnych, zamiast hydroksykobalaminy badano właściwości farmakokinetyczne kobalaminy-(III), co wymagało oznaczenia stężeń w $\mu\text{g Eq/mL}$ (tj. całość kobalaminy-(III) bez określonej ligandy).

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 2,5 do 10 g leku Cyanokit u zdrowych ochotników obserwowano farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podaniu leku Cyanokit w dawce 5 g (zalecana dawka początkowa) obserwowano średnie wartości C_{max} dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) odpowiednio 113 i 579 $\mu\text{g Eq/mL}$. Podobnie, po podaniu leku Cyanokit w dawce 10 g obserwowano średnie wartości C_{max} dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) odpowiednio 197 i 995 $\mu\text{g Eq/mL}$. Przeważający średni okres półtrwania wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) wynosił około 26 do 31 godzin przy dawkach 5 i 10 g.

Średnia całkowita ilość kobalaminy-(III) wydalanych w moczu podczas zbiórki trwającej 72 godziny wynosiła około 60% przy dawce 5 g i około 50% przy dawce 10 g leku Cyanokit. Ogólnie, całkowite wydalanie w moczu wynosiło co najmniej 60 do 70% podanej dawki. Większość substancji została wydalona w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin, ale czerwone zabarwienie moczu obserwowano przez maksymalnie 35 dni po infuzji dożylniej.

Po normalizacji względem masy ciała nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie parametrów farmakokinetycznych w osoczu i moczu dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) po podaniu dawki 5 g lub 10 g leku Cyanokit.

U pacjentów z zatruciem cyjankami hydroksykobalamina wiąże się z cyjankami tworząc cyjanokobalaminy, która jest wydalana w moczu. Farmakokinetyka całkowitej kobalaminy-(III) w tej populacji może być zakłócona przez obciążenie organizmu cyjankami, ponieważ wykazano, że okres półtrwania cyjanokobalaminy u zdrowych ochotników jest 2-3 razy krótszy niż dla całkowitej kobalaminy-(III).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U królików poddanych znieczuleniu hydroksykobalamina wywierała działania hemodynamiczne (zwiększenie średniego ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu naczyniowego, zmniejszona pojemność minutowa serca) związane z jej właściwością usuwania tlenu azotu.

Na podstawie konwencjonalnych badań leku dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że głównymi narządami docelowymi są wątroba i nerki. Jednakże działania toksyczne obserwowano jedynie przy dawkach uznawanych za przekraczające maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na ograniczone znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. W szczególności po podawaniu hydroksykobalaminy w dawce 300 mg/kg mc. przez 4 tygodnie obserwowano włóknienie wątroby u psów. Występowanie tego zjawiska u ludzi jest mało prawdopodobne, ponieważ nie było zgłaszane w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z hydroksykobalamina.

Szkodliwy wpływ na rozwój, w tym teratogenność, zaobserwowano u szczurów i królików przy dawkach na poziomie 150 mg/kg mc. lub powyżej, podawanych codziennie w czasie organogenezy. Dawka 150 mg/kg mc. odpowiada w przybliżeniu maksymalnej zalecanej dawce dla człowieka.

Dane dotyczące wpływu na płodność mężczyzn i kobiet oraz na rozwój około- i poporodowy nie są dostępne. Nie oceniano rakotwórczości hydroksykobalaminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Obserwowano niezgodność fizyczną (wytrącanie się cząstek) w mieszaninie zawierającej odtworzony roztwór hydroksykobalaminy i następujące produkty lecznicze: diazepam, dobutaminę, dopaminę, fentanyl, nitroglicerynę, pentobarbital, sól sodową fenytoiny, propofol i tiopental.

Niezgodność chemiczną obserwowano w mieszaninie zawierającej odtworzony roztwór hydroksykobalaminy i następujące produkty lecznicze: epinefrynę, chlorowodorek lidokainy, adenozyne, atropinę, midazolam, ketaminę, chlorek sukcyntylocholiny, chlorowodorek amiodaronu, dwuwęglan sodu, tiosiarczan sodu, azotyn sodu a także odnotowano w połączeniu z kwasem askorbinowym.

Z tego względu wyżej wymienionych oraz innych produktów leczniczych nie wolno podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną z hydroksykobalamina.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania hydroksykobalaminy i produktów krwiopochodnych (krew pełna, koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i świeżo mrożone osocze) przez tę samą linię dożylną.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Na potrzeby zastosowania ambulatoryjnego lek Cyanokit może przez krótki okres być poddany wahaniom temperatury podczas standardowego transportu (15 dni w zakresie temperatur od 5°C do 40°C), transportu w warunkach pustynnych (4 dni w zakresie temperatur od 5°C do 60°C) i cykłym zamrażania/rozmarzania (15 dni w zakresie temperatur od -20°C do 40°C). Po przekroczeniu tych warunków tymczasowych konieczne jest zniszczenie produktu.

W temperaturze od 2°C do 40°C stabilność chemiczna i fizyczna wykorzystywanego roztworu odtworzonego chlorkiem sodu 9 mg/mL (0,9%) wynosi 6 godzin.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 250 mL zamknięta korkiem z kauczuku bromobutyłowego i aluminiowym wieczkiem z plastikową nakrywką.

Każde opakowanie zawiera dwie fiołki (każda fiołka jest zapakowana w jedno pudełko kartonowe), dwa jałowe urządzenia transferowe, jeden jałowy zestaw do infuzji dożylniej i jeden jałowy krótki cewnik do podawania dzieciom.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Zawartość każdej fiołki musi zostać odtworzona w 100 mL rozpuszczalnika przy użyciu dostarczonego jałowego urządzenia transferowego. Zalecany rozpuszczalnik jest 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL). Wyłącznie wówczas jeśli 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL) nie jest dostępny, można zastosować roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/mL).

Fiołkę z lekiem Cyanokit należy kołysać lub odwracać przez co najmniej 30 sekund w celu zmieszania roztworu. Nie wolno jej wstrząsać, ponieważ wstrząsanie fiołki może spowodować spienienie, utrudniające skontrolowanie odtworzenia leku. Odtworzony roztwór ma kolor ciemnoczerwony, dlatego niektóre nie rozpuszczone cząstki mogą być niezauważone. Następnie należy zastosować zestaw do infuzji dożylniej dostarczony wraz z lekiem i wyposażony w odpowiedni filtr i wypełnić go odtworzonym roztworem. W razie konieczności powtórzyć tę procedurę dla drugiej fiołki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyanokit 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 5 g hydroksykobalaminy.

Po odtworzeniu w 200 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Ciemnoczerwony krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami we wszystkich przedziałach wiekowych.

Lek Cyanokit jest przeznaczony do podawania z jednoczesnym przeprowadzeniem odpowiedniej dekontaminacji i zastosowaniem środków wspomagających (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Dorośli: dawka początkowa leku Cyanokit wynosi 5 g (200 mL, całkowita objętość odtworzonego roztworu).

Dzieci i młodzież: dawka początkowa leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Masa ciała w kg	5	10	20	30	40	50	60
Dawka początkowa w g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
w mL	14	28	56	84	112	140	168

Kolejne dawki

W zależności od ciężkości zatrucia i odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 4.4) można podać drugą dawkę.

Dorośli: kolejna dawka leku Cyanokit wynosi 5 g (200 mL, całkowita objętość odtworzonego roztworu).

Dzieci i młodzież: kolejna dawka leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Dawka maksymalna

Dorośli: maksymalna zalecana dawka całkowita wynosi 10 g.

Dzieci i młodzież: maksymalna zalecana dawka całkowita u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 140 mg/kg mc., nie należy stosować dawki większej niż 10 g.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Mimo że nie badano skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, w tej grupie pacjentów dostosowanie dawki nie jest wymagane, ponieważ Cyanokit podaje się jako leczenie ratujące tylko w sytuacjach nagłych zagrażających życiu.

Sposób podawania

Dawkę początkową produktu Cyanokit podaje się w infuzji dożylniej przez 15 minut.

Szybkość infuzji dożylniej drugiej dawki wynosi od 15 minut (w przypadku skrajnie niestabilnych pacjentów) do 2 godzin, w zależności od stanu pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Brak.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie zatrucia cyjankami musi obejmować natychmiastowe sprawdzenie drożności dróg oddechowych, właściwe natlenienie i nawodnienie, leczenie wspomagające układ krążenia i leczenie drgawek. Należy podjąć działania mające na celu dekontaminację w zależności od drogi ekspozycji.

Lek Cyanokit nie zastępuje tlenoterapii i jego stosowanie nie może opóźniać wdrożenia powyższych czynności.

Obecność i nasilenie zatrucia cyjankami są często początkowo nieznane. Nie istnieje szeroko dostępne, szybkie badanie krwi potwierdzające zatrucie cyjankami. Decyzje dotyczące terapii muszą być podejmowane na podstawie wywiadu klinicznego i (lub) objawów i oznak zatrucia cyjankami.

Zatrucie cyjankami może być spowodowane ekspozycją na dym w palących się zamkniętych pomieszczeniach, inhalacją, spożyciem lub ekspozycją skórą. Do źródeł zatrucia cyjankami należą cyjanowodor i jego sole, cyjany, w tym rośliny wytwarzające cyjanki, nitryle alifatyczne lub wydłużona ekspozycja na nitroprusydek sodu.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia cyjankami

Częste objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia cyjankami obejmują: nudności, wymioty, ból głowy, zmianę stanu psychicznego (np. splątanie, dezorientację), uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, przyspieszenie oddechu lub bardzo szybki oddech (objaw wczesny), spowolnienie oddechu lub bezdech (objaw późny), nadciśnienie (objaw wczesny) lub niedociśnienie (objaw późny), zapaść krążeniowa, drgawki lub śpiączka, rozszerzenie źrenic i stężenie mleczanu w osoczu > 8 mmol/l.

W sytuacji gdy jest wiele ofiar, jak w przypadku ataku terrorystycznego lub katastrofy chemicznej, objawy paniki, w tym przyspieszenie oddechu i wymioty, mogą naśladować wczesne oznaki zatrucia cyjankami. Obecność zmiany stanu psychicznego (splątanie i dezorientacja) i (lub) rozszerzenie źrenic wskazują na rzeczywiste zatrucie cyjankami.

Wdychanie dymu

Nie wszystkie ofiary wdychania dymu muszą koniecznie ulec zatruciu cyjankami, ale mogą ulec oparzeniom, urazom i ekspozycji na inne substancje toksyczne pogarszające obraz kliniczny. Przed podaniem leku Cyanokit zaleca się zbadanie poszkodowanych pod kątem wystąpienia i następujących czynników:

- ekspozycja na dym pożarowy w zamkniętym obszarze,
- obecność sadzy wokół ust, nosa i (lub) części ustnej gardła,
- zmieniony stan psychiczny.

W takiej sytuacji obecność niedociśnienia i (lub) stężenia mleczanu w osoczu ≥ 10 mmol/l (większe niż wspomniano w punkcie „Objawy przedmiotowe i podmiotowe” ze względu na fakt, że tlenek węgla przyczynia się do powstawania kwasicy mleczanowej) nasuwają z dużym prawdopodobieństwem podejrzenie zatrucia cyjankami. W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie wolno opóźniać podania leku Cyanokit nawet jeśli nie jest znane stężenie mleczanu w osoczu.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminę mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, dlatego przed podaniem leku Cyanokit u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na hydroksykobalaminę lub witaminę B₁₂ trzeba rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek

W moczu zdrowych ochotników, którym podawano hydroksykobalaminę, obserwowano występowanie kryształów szczawianu. U pacjentów leczonych hydroksykobalaminą po stwierdzonym lub podejrzanym zatruciu cyjankami zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek i występowanie kryształów szczawianu wapnia w moczu. W niektórych sytuacjach aby osiągnąć powrót do prawidłowego stanu, wymagana była hemodializa (patrz punkt 4.8).

Z tego względu, jako środek ostrożności należy po podaniu leku Cyanokit regularnie monitorować czynność nerek (w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy) aż do 7 dni od rozpoczęcia stosowania leku.

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

U pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminę może wystąpić ustępujące, zwykle bezobjawowe, zwiększenie ciśnienia krwi. Maksymalny obserwowany wzrost ciśnienia krwi występował do momentu zakończenia infuzji (patrz punkt 4.8).

Wpływ na testy do oznaczania cyjanków we krwi

Hydroksykobalamina spowoduje zmniejszenie stężenia cyjanków we krwi. Oznaczenie stężenia cyjanków we krwi nie jest wymagane i brak tego oznaczenia nie może opóźniać leczenia hydroksykobalaminą, może być jednak przydatne do udokumentowania zatrucia cyjankami. Jeśli planuje się oznaczenie stężenia cyjanków we krwi, zaleca się pobranie próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cyanokit.

Zakłócenia oceny oparzeń

Ze względu na ciemnoczerwony kolor hydroksykobalamina może wywoływać czerwone zabarwienie skóry i z tego względu może zakłócać ocenę oparzeń. Jednakże wystąpienie zmian skórnych, obrzęku i bólu z dużą pewnością wskazuje na oparzenia.

Zakłócenia badań laboratoryjnych

Ze względu na ciemnoczerwony kolor hydroksykobalaminy może zakłócać oznaczenia parametrów laboratoryjnych (np. chemia kliniczna, hematologia, koagulacja i parametry badania moczu). Badania *in vitro* wskazują, że zakres i czas trwania zakłóceń zależą od wielu czynników, takich jak dawka hydroksykobalaminy, analit, stężenie analitu, metodologia, analizator, stężenie kobalaminy-(III) w tym cyjanokobalaminy i częściowo czas pomiędzy pobraniem próbki i jej oznaczeniem.

Na podstawie badań *in vitro* i danych farmakokinetycznych uzyskanych w grupie zdrowych ochotników w poniższej tabeli opisano zakłócenia badań laboratoryjnych, które mogą występować po podaniu hydroksykobalaminy w dawce 5 g. Można się spodziewać, że zakłócenia po podaniu dawki 10 g będą się utrzymywały maksymalnie przez dodatkowe 24 godziny. Zakres i czas trwania zakłóceń u pacjentów z zatruciem cyjankami może różnić się w zależności od ciężkości zatrucia. Wyniki mogą różnić się znacznie w zależności od analizatora, z tego względu podczas podawania i interpretacji wyników laboratoryjnych konieczne jest zachowanie ostrożności.

Zakłócenia badań laboratoryjnych obserwowane *in vitro* po podaniu hydroksykobalaminy

Parametr laboratoryjny	Brak zakłóceń	Fałszywe zawyżenie*	Fałszywe zaniżenie*	Nieprzewidywalne***	Czas trwania zakłócenia po podaniu dawki 5 g
Parametry chemiczne	Wapń Sód Potas Chlorki Mocznik Gamma-glutamylotransferaza (GGT)	Kreatynina Bilirubina całkowita i sprzężona** Trójglicerydy Cholesterol Białko całkowite Glukoza Albumina Fosfataza zasadowa	Aminotransferaza alaninowa (ALT) Amylaza	Fosforan Kwas moczowy Aminotransferaza asparaginowa (AST) Kinaza kreatynowa (CK) Izoenzym MB kinazy kreatynowej (CKMB) Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	24 godziny z wyjątkiem bilirubiny (do 4 dni)
Hematologia	Eryocyty Hematokryt Średnia objętość krwinki (MCV) Leukocyty Limfocyty Monocyty Eozynofile Neutrofile Płytki krwi	Hemoglobina (Hb) Średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH) Średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC)			12-16 godzin
Koagulacja				Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) Czas protrombinowy (PT) wskaźnik Quicka lub INR	24 godziny

* $\geq 10\%$ zakłóceń obserwowanych w co najmniej jednym analizatorze

** Fałszywie zaniżone przy użyciu metody dwuazowej

*** Wyniki niezgodne

Zastosowane analizatory: 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)

Hydroksykobalamina może zakłócać oznaczenie wszystkich parametrów kolorymetrycznych moczu. Wpływ na te badania utrzymuje się zazwyczaj 48 godzin po podaniu dawki 5 g, ale może trwać dłużej. Przez okres występowania zmiany zabarwienia moczu konieczne jest zachowanie ostrożności podczas interpretacji badań kolorymetrycznych moczu.

Zakłócenia hemodializy

Z powodu swojego ciemnoczerwonego koloru hydroksykobalamina może powodować wyłączenie aparatów do hemodializy wskutek błędnego wykrycia „wypływu krwi”. Należy to wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem hemodializy u pacjentów leczonych hydroksykobalamina.

Stosowanie jednoczesne z innymi antidotami na cyjanki

Nie ustalono bezpieczeństwa jednoczesnego podawania antidotów przeciwko cyjankom z lekiem Cyanokit (patrz punkt 6.2). W przypadku podjęcia decyzji o podaniu innego antidotum przeciwko cyjankom jednocześnie z lekiem Cyanokit, produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie przez ten sam dostęp dożylny (patrz punkt 6.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały działania teratogenne po codziennej ekspozycji podczas organogenezy (patrz punkt 5.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania hydroksykobalaminy u kobiet w ciąży i zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Jednak biorąc pod uwagę:

- że konieczne jest podanie nie więcej niż dwóch wstrzyknień hydroksykobalaminy,
- stan potencjalnie zagrażający życiu,
- brak alternatywnej metody leczenia

hydroksykobalaminy można podawać kobietom w ciąży.

W przypadku stwierdzonej ciąży w czasie leczenia preparatem Cyanokit lub w przypadku stwierdzenia ciąży po leczeniu preparatem Cyanokit personel medyczny powinien niezwłocznie zgłosić ekspozycję w czasie ciąży podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i (lub) organom służby zdrowia oraz dokładnie obserwować ciążę i jej wynik.

Karmienie piersią

Hydroksykobalaminy podaje się w sytuacjach potencjalnie zagrażających życiu, dlatego karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do jej stosowania. Ze względu na brak danych dotyczących niemowląt karmionych piersią, po podaniu produktu Cyanokit zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych hydroksykobalaminy podawano łącznie 347 badanym. Spośród 347 badanych u 245 pacjentów podejrzewano ekspozycję na cyjanki w chwili podawania hydroksykobalaminy. Pozostałych 102 badanych było zdrowymi ochotnikami, którzy nie mieli kontaktu z cyjankami w chwili podawania hydroksykobalaminy.

Wykaz działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu leku Cyanokit. Jednakże nie można przeprowadzić analiz częstotliwości ich występowania ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie odsetka limfocytów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne w tym obrzęk naczynioruchowy, wykwity skórne, pokrzywka i świąd.

Zaburzenia psychiczne

Niepokój.

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia pamięci; zawroty głowy.

Zaburzenia oka

Obrzęk, podrażnienie, zaczerwienienie.

Zaburzenia serca

Dodatkowe skurcze komorowe. U pacjentów z zatruciem cyjankami obserwowano przyspieszoną częstość pracy serca.

Zaburzenia naczyniowe

Przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, ustępujące zwykle w ciągu kilku godzin; uderzenia gorąca. U pacjentów z zatruciem cyjankami obserwowano zmniejszenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Wysięk opłucnowy, duszność, uczucie zatykania w gardle, suchość błony śluzowej gardła, dyskomfort w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, wymioty, nudności, dysfagia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Odwracalne zaczerwienienie skóry i błon śluzowych: u większości pacjentów będzie ono występować do 15 dni po podaniu leku Cyanokit.

Wysypki krostkowe, które mogą utrzymywać się przez kilka tygodni, obejmujące głównie twarz i szyję.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek, występowanie kryształów szczawianu wapnia w moczu (patrz punkt 4.4).

- Zmiana zabarwienia moczu: u wszystkich pacjentów pojawi się ciemnoczerwone zabarwienie moczu, znacznie nasilone w trakcie pierwszych trzech dni po podaniu leku. Zabarwienie moczu może utrzymywać się do 35 dni po podaniu leku Cyanokit (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból głowy; reakcja w miejscu wstrzyknięcia; obrzęk obwodowy.

Badania diagnostyczne

Lek Cyanokit może powodować czerwone zabarwienie osocza, co może prowadzić do fałszywego zwiększenia lub zmniejszenia stężeń niektórych parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące dzieci (w wieku od 0 do 18 lat) leczonych hydroksykobalaminą nie wykazują różnicy w profilu bezpieczeństwa stosowania hydroksykobalaminy między osobami dorosłymi a dziećmi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania dawek w wysokości 15 g nie zgłaszano swoistych dla dawki reakcji niepożądanych. W przypadku przedawkowania postępowanie należy ukierunkować na leczenie objawów. W takiej sytuacji skuteczna może być hemodializa, która jest wskazana tylko w przypadku wystąpienia istotnej toksyczności związanej z hydroksykobalaminą. Jednak hydroksykobalamina może z powodu swojego ciemnoczerwonego koloru zakłócać działanie aparatów do hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antidota, kod ATC: V03AB33

Mechanizm działania

Działanie hydroksykobalaminy w leczeniu zatrucia cyjankami wynika z jej zdolności do ścisłego wiązania jonów cyjankowych. Każda cząsteczka hydroksykobalaminy może wiązać jeden jon cyjankowy przez podstawienie ligandy hydroksylowej powiązanej z trójwartościowym jonem kobaltu i utworzenie cyjanokobalaminy. Cyjanokobalamina jest stabilnym, nietoksycznym związkiem wydalany w moczu.

Skuteczność

Ze względu na kwestie etyczne nie prowadzono żadnych kontrolowanych badań skuteczności z udziałem ludzi.

Właściwości farmakologiczne u zwierząt

Skuteczność hydroksykobalaminy była badana w kontrolowanym badaniu na dorosłych psach zatrutych cyjankiem. Otrucie psów nastąpiło po dożylnym podaniu letalnej dawki cyjanku potasu. Następnie psy otrzymały roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL, hydroksykobalaminy w dawce 75 mg/kg lub 150 mg/kg podawanej dożylnie przez 7,5 minut. Dawki 75 mg/kg i 150 mg/kg odpowiadają w przybliżeniu odpowiednio 5 g i 10 g hydroksykobalaminy u ludzi, co zostało ocenione nie tylko na podstawie masy ciała, ale również na podstawie stężenia C_{max} hydroksykobalaminy [całkowite stężenie kobalamin-(III), patrz punkt 5.2].

Przeżycie po 4 godzinach i przeżycie po 14 dniach było istotnie większe w grupie psów otrzymujących hydroksykobalaminy w dawkach 75 mg/kg i 150 mg/kg w porównaniu do psów otrzymujących tylko roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL.

Przeżycie psów zatrutych cyjankami

Parametr	Leczenie		
	Chlorek sodu 9 mg/mL (n=17)	Hydroksykobalamina	
		75 mg/kg mc. (n=19)	150 mg/kg mc. (n=18)
Przeżycie po 4 godzinach, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Przeżycie po 14 dniach, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Badanie histopatologiczne ujawniło zmiany w mózgu odpowiadające hipoksji spowodowanej zatruciem cyjankami. Częstość występowania zmian mózgowych była znacząco niższa u psów którym podawano hydroksykobalaminy w dawce 150 mg/kg niż u psów, które otrzymywały dawkę 75 mg/kg hydroksykobalaminy lub roztwór chlorku sodu 9 mg/mL.

Szybki i całkowity powrót prawidłowej czynności hemodynamicznej a następnie wartości parametrów gazometrii, pH i stężenia mleczanu po zatruciu cyjankami prawdopodobnie przyczyniły się do uzyskania lepszego wyniku w grupie zwierząt leczonych hydroksykobalamina. Hydroksykobalamina zmniejszała całkowite stężenia cyjanków w krwi z około 120 nmol/mL do 30-40 nmol/mL w końcowym etapie infuzji w porównaniu do 70 nmol/mL u psów otrzymujących tylko roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL.

- Pacjenci z zatruciem cyjankami

Badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności hydroksykobalaminy jako antidotum objęto 245 pacjentów z podejrzeniem lub stwierdzonym zatruciem cyjankami. W grupie 213 pacjentów, u których znany był ostateczny wynik terapii, przeżycie wyniosło 58%. W grupie 89 pacjentów, którzy zmarli, u 63 wystąpiło wyjściowo zatrzymanie akcji serca, co sugeruje, że wielu z tych chorych prawie na pewno cierpiało na nieodwracalne uszkodzenie mózgu przed podaniem hydroksykobalaminy. Wśród 144 pacjentów bez wyjściowego zatrzymania akcji serca ze znanym wynikiem leczenia, przeżyło 118 (82%) osób. Ponadto u 34 pacjentów z udokumentowanymi stężeniami cyjanków przekraczającymi próg letalny ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62%) osób przeżyło po leczeniu hydroksykobalamina.

Podanie hydroksykobalaminy było zwykle związane z normalizacją ciśnienia krwi (skurczowe ciśnienie krwi $> 90\text{mm Hg}$) u 17 z 21 pacjentów (81%) z niskim ciśnieniem krwi (skurczowe ciśnienie krwi > 0 i $\leq 90\text{mm Hg}$) po ekspozycji na cyjanki. W przypadkach, w których możliwe było późniejsze przeprowadzenie badań neurologicznych, (96 z 171 pacjentów, u których obecne były objawy neurologiczne przed podaniem hydroksykobalaminy), 51 (53%) pacjentów otrzymujących hydroksykobalaminy, wykazało poprawę lub całkowite ustąpienie objawów.

- Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych hydroksykobalaminy podano około 50 ofiarom stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami w wieku 65 lub więcej lat. Skuteczność hydroksykobalaminy u tych pacjentów była zasadniczo podobna do obserwowanej u pacjentów młodszych.

- Dzieci i młodzież

Dokumentacja dotycząca skuteczności leku jest dostępna dla 54 pacjentów z tej grupy. Średni wiek pacjentów wynosił około sześć lat, a średnia dawka hydroksykobalaminy wynosiła około 120 mg/kg masy ciała. Przeżywalność, wynosząca 41%, w znacznym stopniu zależała od sytuacji klinicznej. Spośród 20 pacjentów z tej grupy bez wyjściowego zatrzymania akcji serca przeżyło 18 (90%), przy czym następstwa były obecne u 4 z nich. Skuteczność hydroksykobalaminy u noworodków, dzieci i młodzieży była zasadniczo podobna do obserwowanej u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym leku Cyanokit, występuje istotne wiązanie z białkami osocza i drobnocząsteczkowymi związkami fizjologicznymi, prowadzące do powstania różnych kobalamino-(III) kompleksów poprzez podstawienie ligandy hydroksylowej. Utworzone drobnocząsteczkowe kobalaminy-(III) w tym hydroksykobalamina są określane jako wolne kobalaminy-(III); suma kobalaminy wolnej i związanej z białkami jest określana jako całkowita kobalamina-(III). W celu odzwierciedlenia ekspozycji na sumę wszystkich pochodnych, zamiast hydroksykobalaminy badano właściwości farmakokinetyczne kobalaminy-(III), co wymagało oznaczenia stężeń w $\mu\text{g Eq/mL}$ (tj. całość kobalaminy-(III) bez określonej ligandy).

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 2,5 do 10 g leku Cyanokit u zdrowych ochotników obserwowano farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podaniu leku Cyanokit w dawce 5 g (zalecana dawka początkowa) obserwowano średnie wartości C_{max} dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) odpowiednio 113 i 579 $\mu\text{g Eq/mL}$. Podobnie, po podaniu leku Cyanokit w dawce 10 g obserwowano średnie wartości C_{max} dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) odpowiednio 197 i 995 $\mu\text{g Eq/mL}$. Przeważający średni okres półtrwania wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) wynosił około 26 do 31 godzin przy dawkach 5 i 10 g.

Średnia całkowita ilość kobalaminy-(III) wydalanych w moczu podczas zbiórki trwającej 72 godziny wynosiła około 60% przy dawce 5 g i około 50% przy dawce 10 g leku Cyanokit. Ogólnie, całkowite wydalanie w moczu wynosiło co najmniej 60 do 70% podanej dawki. Większość substancji została wydalona w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin, ale czerwone zabarwienie moczu obserwowano przez maksymalnie 35 dni po infuzji dożylniej.

Po normalizacji względem masy ciała nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie parametrów farmakokinetycznych w osoczu i moczu dla wolnej i całkowitej kobalaminy-(III) po podaniu dawki 5 g lub 10 g leku Cyanokit.

U pacjentów z zatruciem cyjankami hydroksykobalamina wiąże się z cyjankami tworząc cyjanokobalaminy, która jest wydalana w moczu. Farmakokinetyka całkowitej kobalaminy-(III) w tej populacji może być zakłócona przez obciążenie organizmu cyjankami, ponieważ wykazano, że okres półtrwania cyjanokobalaminy u zdrowych ochotników jest 2-3 razy krótszy niż dla całkowitej kobalaminy-(III).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U królików poddanych znieczuleniu hydroksykobalamina wywierała działania hemodynamiczne (zwiększenie średniego ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu naczyniowego, zmniejszona pojemność minutowa serca) związane z jej właściwością usuwania tlenu azotu.

Na podstawie konwencjonalnych badań leku dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że głównymi narządami docelowymi są wątroba i nerki. Jednakże działania toksyczne obserwowano jedynie przy dawkach uznawanych za przekraczające maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na ograniczone znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. W szczególności po podawaniu hydroksykobalaminy w dawce 300 mg/kg mc. przez 4 tygodnie obserwowano włóknienie wątroby u psów. Występowanie tego zjawiska u ludzi jest mało prawdopodobne, ponieważ nie było zgłaszane w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z hydroksykobalamina.

Szkodliwy wpływ na rozwój, w tym teratogenność, zaobserwowano u szczurów i królików przy dawkach na poziomie 150 mg/kg mc. lub powyżej, podawanych codziennie w czasie organogenezy. Dawka 150 mg/kg mc. odpowiada w przybliżeniu maksymalnej zalecanej dawce dla człowieka.

Dane dotyczące wpływu na płodność mężczyzn i kobiet oraz na rozwój około- i poporodowy nie są dostępne. Nie oceniano rakotwórczości hydroksykobalaminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Obserwowano niezgodność fizyczną (wytrącanie się cząstek) w mieszaninie zawierającej odtworzony roztwór hydroksykobalaminy i następujące produkty lecznicze: diazepam, dobutaminę, dopaminę, fentanyl, nitroglicerynę, pentobarbital, sól sodową fenytoiny, propofol i tiopental.

Niezgodność chemiczną obserwowano w mieszaninie zawierającej odtworzony roztwór hydroksykobalaminy i następujące produkty lecznicze: epinefrynę, chlorowodorek lidokainy, adenozyne, atropinę, midazolam, ketaminę, chlorek sukcynylocholiny, chlorowodorek amiodaronu, dwuwęglan sodu, tiosiarczan sodu, azotyn sodu a także odnotowano w połączeniu z kwasem askorbinowym.

Z tego względu wyżej wymienionych oraz innych produktów leczniczych nie wolno podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną z hydroksykobalamina.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania hydroksykobalaminy i produktów krwiopochodnych (krew pełna, koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i świeżo mrożone osocze) przez tę samą linię dożylną.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Na potrzeby zastosowania ambulatoryjnego lek Cyanokit może przez krótki okres być poddany wahaniom temperatury podczas standardowego transportu (15 dni w zakresie temperatur od 5°C do 40°C), transportu w warunkach pustynnych (4 dni w zakresie temperatur od 5°C do 60°C) i cykłym zamrażania/rozmarzania (15 dni w zakresie temperatur od -20°C do 40°C). Po przekroczeniu tych warunków tymczasowych konieczne jest zniszczenie produktu.

W temperaturze od 2°C do 40°C stabilność chemiczna i fizyczna wykorzystywanego roztworu odtworzonego chlorkiem sodu 9 mg/mL (0,9%) wynosi 6 godzin.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 250 mL zamknięta korkiem z kauczuku bromobutyłowego i aluminiowym wieczkiem z plastikową nakrywką.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę zapakowaną w jedno pudełko kartonowe, jedno jałowe urządzenie transferowe, jeden jałowy zestaw do infuzji dożylniej i jeden jałowy krótki cewnik do podawania dzieciom.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Zawartość każdej fiolki musi zostać odtworzona w 200 mL rozpuszczalnika przy użyciu dostarczonego jałowego urządzenia transferowego. Zalecanym rozpuszczalnikiem jest 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL). Wyłącznie wówczas jeśli 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL) nie jest dostępny, można zastosować roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/mL).

Fiolkę z lekiem Cyanokit należy kołysać lub odwracać przez co najmniej 1 minutę w celu zmieszania roztworu. Nie wolno jej wstrząsać, ponieważ wstrząsanie fiolki może spowodować spienienie, utrudniające skontrolowanie odtworzenia leku. Odtworzony roztwór ma kolor ciemnoczerwony, dlatego niektóre nie rozpuszczone cząstki mogą być niezauważone. Następnie należy zastosować zestaw do infuzji dożylniej dostarczony wraz z lekiem i wyposażony w odpowiedni filtr i wypełnić go odtworzonym roztworem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Lub

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Lub

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 2,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2,5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 100 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Dwie fiolki
Dwa urządzenia transferowe.
Jeden zestaw do infuzji dożylniej.
Jeden krótki cewnik do podawania dzieciom.

W zestawie nie ma rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Należy przeczytać ulotkę w celu zapoznania się z warunkami przechowywania w przypadku zastosowania ambulatoryjnego

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 2,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2,5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 100 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 2,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2,5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 100 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 2,5 g hydroksykobalaminy.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**NAKLEJKA INFORMACYJNA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW
SŁUŻBY ZDROWIA**

„Dołączyć do dokumentacji medycznej pacjenta:

Pacjentowi podano lek Cyanokit.

Lek Cyanokit może zakłócać ocenę oparzeń (powoduje czerwone zabarwienie skóry) i badania laboratoryjne oraz może powodować wyłączenie aparatów do hemodializy (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego).”

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 200 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka
Jedno urządzenie transferowe.
Jeden zestaw do infuzji dożylniej.
Jeden krótki cewnik do podawania dzieciom.

W zestawie nie ma rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Należy przeczytać ulotkę w celu zapoznania się z warunkami przechowywania w przypadku zastosowania ambulatoryjnego

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 200 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Jedna fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyanokit 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Hydroksykobalamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 200 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 5 g hydroksykobalaminy.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/420/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**NAKLEJKA INFORMACYJNA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW
SŁUŻBY ZDROWIA**

„Dołączyć do dokumentacji medycznej pacjenta:

Pacjentowi podano lek Cyanokit.

Lek Cyanokit może zakłócać ocenę oparzeń (powoduje czerwone zabarwienie skóry) i badania laboratoryjne oraz może powodować wyłączenie aparatów do hemodializy (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego).”

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cyanokit 2,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji hydroksykobalamina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Cyanokit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cyanokit
3. Jak stosować lek Cyanokit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cyanokit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cyanokit i w jakim celu się go stosuje

Lek Cyanokit zawiera hydroksykobalaminę jako substancję czynną.

Lek Cyanokit jest odtrutką stosowaną w leczeniu stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami we wszystkich przedziałach wiekowych.

Lek Cyanokit jest przeznaczony do podawania z jednoczesnym przeprowadzeniem odpowiedniej dekontaminacji i zastosowaniem środków wspomagających.

Cyjanek jest silnie trującym środkiem chemicznym. Zatrucie cyjankami może być spowodowane ekspozycją na dym w czasie pożarów gospodarstw domowych lub pożarów przemysłowych, wdychaniem lub połknięciem cyjanków lub przez kontakt cyjanków ze skórą.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cyanokit

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiadomić lekarza lub inny fachowy personel medyczny

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydroksykobalaminę lub witaminę B₁₂. Konieczne będzie uwzględnienie tego faktu przed leczeniem pacjenta lekiem Cyanokit.
- że pacjent był leczony lekiem Cyanokit, jeśli konieczne będzie wykonanie następujących czynności:
 - jakiegokolwiek badania krwi lub moczu. Lek Cyanokit może zmieniać wyniki tych badań.
 - ocena oparzeń. Lek Cyanokit może zakłócać ocenę, ponieważ powoduje czerwone zabarwienie skóry.
 - hemodializa. Lek Cyanokit może spowodować wyłączenie urządzeń do hemodializy, dopóki nie został wydalony z krwi (co najmniej przez 5,5 do 6,5 dni).
 - monitorowanie czynności nerek: lek Cyanokit może prowadzić do niewydolności nerek i występowania kryształów w moczu.

Lek Cyanokit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub innemu fachowemu personelowi medycznemu o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczegółowe informacje dla lekarza lub innego fachowego personelu medycznego dotyczące jednoczesnego podawania leku Cyanokit z innymi lekami znajdują się w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta (patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania”).

Ciąża i karmienie piersią

Ten lek jest lekiem ratującym życie. Może być podawany w trakcie ciąży i karmienia piersią. Należy jak najszybciej poinformować lekarza jeśli pacjentka leczona lekiem Cyanokit jest w ciąży lub podejrzewa ciążę. Lekarz zaleci przerwanie karmienia piersią po leczeniu lekiem Cyanokit.

3. Jak stosować lek Cyanokit

Lek Cyanokit zostanie podany przez lekarza lub fachowy personel medyczny we wlewie dożylnym. Pacjent może potrzebować jednego lub dwóch wlewów.

Pierwszy wlew leku Cyanokit będzie trwał 15 minut. U dorosłych dawka początkowa wynosi 5 g. U dzieci wynosi ona 70 mg/kg masy ciała, aż do maksymalnej dawki 5 g. Jeśli konieczne będzie podanie drugiego wlewu, będzie on podawany przez 15 minut do 2 godzin. Zależy to od ciężkości zatrucia. Zalecana maksymalna całkowita dawka wynosi 10 g u dorosłych i 140 mg/kg u dzieci, aż do maksymalnej dawki 10 g.

Szczegółowe informacje dla lekarza lub innego fachowego personelu medycznego dotyczące sposobu przygotowywania wlewu leku Cyanokit i określania jego dawki znajdują się w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta (patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania”).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Alergia (nadwrażliwość)

Należy **natychmiast** powiadomić lekarza, jeśli podczas lub po zakończeniu leczenia u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z poniższych objawów:

- obrzęk wokół oczu, ust, języka, gardła lub rąk
- trudności w oddychaniu, chrypka, trudności w mówieniu
- zaczerwienienie skóry, wysypka siateczkowa (pokrzywka) lub świąd.

Takie działania niepożądane mogą być ciężkie i może być konieczna natychmiastowa pomoc.

Problemy z sercem i ciśnieniem krwi:

- objawy, takie jak ból lub zawroty głowy, ponieważ mogą być spowodowane zwiększeniem ciśnienia krwi. Ten wzrost ciśnienia krwi występuje zwłaszcza pod koniec leczenia i zwykle ustępuje w ciągu kilku godzin,

- nierówne bicie serca,
- zaczerwienienie twarzy (uderzenia gorąca).

Zmniejszenie ciśnienia krwi i przyspieszenie pracy serca było również obserwowane u pacjentów z zatruciem cyjankami.

Problemy dotyczące oddychania i klatki piersiowej:

- płyn w klatce piersiowej (wysięk opłucnowy),
- trudności z oddychaniem,
- uczucie zatykania w gardle,
- uczucie suchości w gardle,
- ucisk w klatce piersiowej.

Problemy dotyczące nerek i dróg moczowych

- urazy nerek, takie jak ostre zaburzenia czynności nerek i występowanie kryształów w moczu.
- czerwone zabarwienie moczu.

U wszystkich pacjentów pojawi się ciemnoczerwone zabarwienie moczu, znacznie nasilone w trakcie pierwszych trzech dni po podaniu leku. Zabarwienie moczu może utrzymywać się do 35 dni po podaniu leku Cyanokit. Wyżej wymienione czerwone zabarwienie nie ma żadnego wpływu na organizm pacjenta.

Problemy żołądkowo-jelitowe (trawienne):

- dyskomfort w żołądku,
- niestrawność,
- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- trudności z połykaniem.

Problemy z oczami

- obrzęk, podrażnienie, zaczerwienienie.

Reakcje skórne

- u większości pacjentów wystąpi odwracalne zaczerwienienie skóry i błon pokrywających jamy ciała (błon śluzowych), które może utrzymywać się do 15 dni po podaniu leku Cyanokit.
- zmiany o typie pęcherzy na skórze (wysypki krostkowate). Mogą utrzymywać się przez kilka tygodni, obejmujące głównie twarz i szyję.
- zapalenie w części ciała, w którą podawano lek.

Inne działania niepożądane:

- niepokój,
- problemy z pamięcią,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- obrzęk kostek,
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych krwi dotyczących krwinek białych (limfocytów),
- zabarwienie osocza, co może powodować fałszywe zwiększenie lub zmniejszenie stężeń niektórych parametrów laboratoryjnych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cyanokit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce, pudełku kartonowym i kartoniku po: „Termin ważności”.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Na potrzeby zastosowania ambulatoryjnego lek Cyanokit może przez krótki okres być poddany wahaniom temperatury

- podczas standardowego transportu (15 dni w zakresie temperatur od 5°C do 40°C)
- transportu w warunkach pustynnych (4 dni w zakresie temperatur od 5°C do 60°C) i
- w czasie cykli zamrażania/rozmarzania (15 dni w zakresie temperatur od -20°C do 40°C)

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania” w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cyanokit

- Substancją czynną leku jest hydroksykobalamina. Każda fiolka zawiera 2,5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 100 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.
- Pozostały składnik to kwas solny (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Cyanokit i co zawiera opakowanie

Lek Cyanokit proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest ciemnoczerwonym krystalicznym proszkiem dostarczany w szklanej fiolce zamkniętej korkiem z kauczuku bromobutyloвого i aluminiowym wieczkiem z plastikową nakrywką.

Każde opakowanie zawiera dwie fiolki (każda fiolka jest zapakowana w jedno pudełko kartonowe), dwa jałowe urządzenia transferowe, jeden jałowy zestaw do infuzji dożylną i jeden jałowy krótki cewnik do podawania dzieciom.

Podmiot odpowiedzialny

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels

Belgia

Wytwórca

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

Lub

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Lub

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja przygotowania leku do stosowania

Leczenie zatrucia cyjankami musi obejmować natychmiastowe sprawdzenie drożności dróg oddechowych, właściwe natlenienie i nawodnienie, leczenie wspomagające układ krążenia i leczenie drgawek. Należy podjąć działania mające na celu dekontaminację w zależności od drogi ekspozycji.

Lek Cyanokit nie zastępuje tlenoterapii i jego stosowanie nie może opóźniać wdrożenia powyższych czynności.

Obecność i nasilenie zatrucia cyjankami są często początkowo nieznane. Nie istnieje szeroko dostępne, szybkie badanie krwi potwierdzające zatrucie cyjankami. Jednakże, jeśli planuje się oznaczenie stężenia cyjanków we krwi, zaleca się pobranie próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cyanokit. Decyzje dotyczące leczenia muszą być podejmowane na podstawie wywiadu klinicznego i (lub) objawów i oznak zatrucia cyjankami. W przypadku klinicznego podejrzenia zatrucia cyjankami stanowczo zaleca się bezzwłoczne podanie leku Cyanokit.

Przygotowanie leku Cyanokit

Zawartość każdej fiolki musi zostać odtworzona w **100 mL rozpuszczalnika** przy użyciu dostarczonego jałowego urządzenia transferowego. Zalecanym rozpuszczalnikiem jest **0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL)**. Wyłącznie jeśli 0,9% roztwór chlorku sodu do

wstrzykiwań (9 mg/mL) nie jest dostępny, można również zastosować roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/mL).

Fiolkę z lekiem Cyanokit należy kołysać lub odwracać przez co najmniej 30 sekund w celu zmieszania roztworu. Nie wolno jej wstrząsać, ponieważ wstrząsanie fiolki może spowodować spienienie, utrudniające skontrolowanie odtworzenia leku. Odtworzony roztwór ma kolor ciemnoczerwony, dlatego niektóre nie rozpuszczone cząstki mogą być niezauważone. Następnie zastosować zestaw do infuzji dożylną dostarczony wraz z lekiem i wyposażony w odpowiedni filtr i wypełnić go odtworzonym roztworem. W razie konieczności powtórzyć tę procedurę dla drugiej fiolki.

Dawkowanie

Dawka początkowa

Dorośli: dawka początkowa leku Cyanokit wynosi 5 g (2 x 100 mL).

Dzieci i młodzież: dawka początkowa leku Cyanokit u noworodków, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie przekraczając dawki 5 g.

Masa ciała w kg	5	10	20	30	40	50	60
Dawka początkowa w g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
w mL	14	28	56	84	112	140	168

Kolejne dawki

W zależności od ciężkości zatrucia i odpowiedzi klinicznej można podać drugą dawkę.

Dorośli: kolejna dawka leku Cyanokit wynosi 5 g (2 x 100 mL).

Dzieci i młodzież: kolejna dawka leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Dawka maksymalna

Dorośli: maksymalna zalecana dawka całkowita wynosi 10 g.

Dzieci i młodzież: maksymalna zalecana dawka całkowita u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 140 mg/kg mc., nie należy stosować dawki większej niż 10 g.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u tych pacjentów.

Sposób podawania

Dawkę początkową produktu Cyanokit podaje się w infuzji dożylną przez 15 minut.

Szybkość infuzji dożylną drugiej dawki wynosi od 15 minut (w przypadku skrajnie niestabilnych pacjentów) do 2 godzin w zależności od stanu pacjenta.

Jednoczesne podawanie leku Cyanokit z innymi produktami

Leku Cyanokit nie wolno mieszać z rozpuszczalnikami innymi niż 0,9% (9 mg/mL) roztwór soli fizjologicznej do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% (50 mg/mL) roztwór glukozy do wstrzykiwań.

Obserwowano niezgodności fizyczne i chemiczne z szeregiem wybranych produktów leczniczych często stosowanych w działaniach resuscytacyjnych, dlatego tych i innych produktów leczniczych nie wolno podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną co hydroksykobalaminę.

W przypadku jednoczesnego podawania hydroksykobalaminy i produktów krwiopochodnych (krew pełna, koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i świeżo mrożone osocze) zaleca się stosowanie oddzielnego dostępu dożylnego (najlepiej na przeciwległych kończynach).

Łączenie z innymi antidotami na cyjanki: niezgodność chemiczną obserwowano w połączeniu z tiosiarczanem sodu i azotynem sodu. W przypadku podjęcia decyzji o podaniu innego antidotum przeciwko cyjankom jednocześnie z lekiem Cyanokit, produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie przez ten sam dostęp dożylny.

Stabilność odtworzonego roztworu podczas stosowania

W temperaturze od 2°C do 40°C stabilność chemiczna i fizyczna wykorzystywanego roztworu odtworzonego chlorkiem sodu 9 mg/mL (0,9%) wynosi 6 godzin.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu w trakcie stosowania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cyanokit 5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji hydroksykobalamina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Cyanokit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cyanokit
3. Jak stosować lek Cyanokit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cyanokit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cyanokit i w jakim celu się go stosuje

Lek Cyanokit zawiera hydroksykobalaminę jako substancję czynną.

Lek Cyanokit jest odtrutką stosowaną w leczeniu stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjankami we wszystkich przedziałach wiekowych.

Lek Cyanokit jest przeznaczony do podawania z jednoczesnym przeprowadzeniem odpowiedniej dekontaminacji i zastosowaniem środków wspomagających.

Cyjanek jest silnie trującym środkiem chemicznym. Zatrucie cyjankami może być spowodowane ekspozycją na dym w czasie pożarów gospodarstw domowych lub pożarów przemysłowych, wdychaniem lub połknięciem cyjanków lub przez kontakt cyjanków ze skórą.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cyanokit

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiadomić lekarza lub inny fachowy personel medyczny

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydroksykobalaminę lub witaminę B₁₂. Konieczne będzie uwzględnienie tego faktu przed leczeniem pacjenta lekiem Cyanokit.
- że pacjent był leczony lekiem Cyanokit, jeśli konieczne będzie wykonanie następujących czynności:
 - jakiegokolwiek badania krwi lub moczu. Lek Cyanokit może zmieniać wyniki tych badań.
 - ocena oparzeń. Lek Cyanokit może zakłócać ocenę, ponieważ powoduje czerwone zabarwienie skóry.
 - hemodializa. Lek Cyanokit może spowodować wyłączenie urządzeń do hemodializy, dopóki nie został wydalony z krwi (co najmniej przez 5,5 do 6,5 dni).
 - monitorowanie czynności nerek: lek Cyanokit może prowadzić do niewydolności nerek i występowania kryształów w moczu.

Lek Cyanokit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub innemu fachowemu personelowi medycznemu o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczegółowe informacje dla lekarza lub innego fachowego personelu medycznego dotyczące jednoczesnego podawania leku Cyanokit z innymi lekami znajdują się w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta (patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania”).

Ciąża i karmienie piersią

Ten lek jest lekiem ratującym życie. Może być podawany w trakcie ciąży i karmienia piersią. Należy jak najszybciej poinformować lekarza jeśli pacjentka leczona lekiem Cyanokit jest w ciąży lub podejrzewa ciążę. Lekarz zaleci przerwanie karmienia piersią po leczeniu lekiem Cyanokit.

3. Jak stosować lek Cyanokit

Lek Cyanokit zostanie podany przez lekarza lub fachowy personel medyczny we wlewie dożylnym. Pacjent może potrzebować jednego lub dwóch wlewów.

Pierwszy wlew leku Cyanokit będzie trwał 15 minut. U dorosłych dawka początkowa wynosi 5 g. U dzieci wynosi ona 70 mg/kg masy ciała, aż do maksymalnej dawki 5 g. Jeśli konieczne będzie podanie drugiego wlewu, będzie on podawany przez 15 minut do 2 godzin. Zależy to od ciężkości zatrucia. Zalecana maksymalna całkowita dawka wynosi 10 g u dorosłych i 140 mg/kg u dzieci, aż do maksymalnej dawki 10 g.

Szczegółowe informacje dla lekarza lub innego fachowego personelu medycznego dotyczące sposobu przygotowywania wlewu leku Cyanokit i określania jego dawki znajdują się w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta (patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania”).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Alergia (nadwrażliwość)

Należy **natychmiast** powiadomić lekarza, jeśli podczas lub po zakończeniu leczenia u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z poniższych objawów:

- obrzęk wokół oczu, ust, języka, gardła lub rąk
- trudności w oddychaniu, chrypka, trudności w mówieniu
- zaczerwienienie skóry, wysypka siateczkowa (pokrzywka) lub świąd.

Takie działania niepożądane mogą być ciężkie i może być konieczna natychmiastowa pomoc.

Problemy z sercem i ciśnieniem krwi:

- objawy, takie jak ból lub zawroty głowy, ponieważ mogą być spowodowane zwiększeniem ciśnienia krwi. Ten wzrost ciśnienia krwi występuje zwłaszcza pod koniec leczenia i zwykle ustępuje w ciągu kilku godzin,

- nierówne bicie serca,
- zaczerwienienie twarzy (uderzenia gorąca).

Zmniejszenie ciśnienia krwi i przyspieszenie pracy serca było również obserwowane u pacjentów z zatruciem cyjankami.

Problemy dotyczące oddychania i klatki piersiowej:

- płyn w klatce piersiowej (wysięk opłucnowy),
- trudności z oddychaniem,
- uczucie zatykania w gardle,
- uczucie suchości w gardle,
- ucisk w klatce piersiowej.

Problemy dotyczące nerek i dróg moczowych

- urazy nerek, takie jak ostre zaburzenia czynności nerek i występowanie kryształów w moczu.
- czerwone zabarwienie moczu.

U wszystkich pacjentów pojawi się ciemnoczerwone zabarwienie moczu, znacznie nasilone w trakcie pierwszych trzech dni po podaniu leku. Zabarwienie moczu może utrzymywać się do 35 dni po podaniu leku Cyanokit. Wyżej wymienione czerwone zabarwienie nie ma żadnego wpływu na organizm pacjenta.

Problemy żołądkowo-jelitowe (trawienne):

- dyskomfort w żołądku,
- niestrawność,
- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- trudności z połykaniem.

Problemy z oczami

- obrzęk, podrażnienie, zaczerwienienie.

Reakcje skórne

- u większości pacjentów wystąpi odwracalne zaczerwienienie skóry i błon pokrywających jamy ciała (błon śluzowych), które może utrzymywać się do 15 dni po podaniu leku Cyanokit.
- zmiany o typie pęcherzy na skórze (wysypki krostkowate). Mogą utrzymywać się przez kilka tygodni, obejmujące głównie twarz i szyję.
- zapalenie w części ciała, w którą podawano lek.

Inne działania niepożądane:

- niepokój,
- problemy z pamięcią,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- obrzęk kostek,
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych krwi dotyczących krwinek białych (limfocytów),
- zabarwienie osocza, co może powodować fałszywe zwiększenie lub zmniejszenie stężeń niektórych parametrów laboratoryjnych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cyanokit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce, pudełku kartonowym i kartoniku po: „Termin ważności”.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Na potrzeby zastosowania ambulatoryjnego lek Cyanokit może przez krótki okres być poddany wahaniom temperatury

- podczas standardowego transportu (15 dni w zakresie temperatur od 5°C do 40°C)
- transportu w warunkach pustynnych (4 dni w zakresie temperatur od 5°C do 60°C) i
- w czasie cykli zamrażania/rozmarzania (15 dni w zakresie temperatur od -20°C do 40°C)

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz „Instrukcja przygotowania leku do stosowania” w końcowej części niniejszej ulotki dla pacjenta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cyanokit

- Substancją czynną leku jest hydroksykobalamina. Fiolka zawiera 5 g hydroksykobalaminy. Po odtworzeniu w 200 mL rozpuszczalnika, jeden mL odtworzonego roztworu zawiera 25 mg hydroksykobalaminy.
- Pozostały składnik to kwas solny (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Cyanokit i co zawiera opakowanie

Lek Cyanokit proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest ciemnoczerwonym krystalicznym proszkiem dostarczonym w szklanej fiolce zamkniętej korkiem z kauczuku bromobutyłowego i aluminiowym wieczkiem z plastikową nakrywką.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę zapakowaną w jedno pudełko kartonowe, jedno jałowe urządzenie transferowe, jeden jałowy zestaw do infuzji dożylniej i jeden jałowy krótki cewnik do podawania dzieciom.

Podmiot odpowiedzialny

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels

Belgia

Wytwórca

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

Lub

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

Lub

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja przygotowania leku do stosowania

Leczenie zatrucia cyjankami musi obejmować natychmiastowe sprawdzenie drożności dróg oddechowych, właściwe natlenienie i nawodnienie, leczenie wspomagające układ krążenia i leczenie drgawek. Należy podjąć działania mające na celu dekontaminację w zależności od drogi ekspozycji.

Lek Cyanokit nie zastępuje tlenoterapii i jego stosowanie nie może opóźniać wdrożenia powyższych czynności.

Obecność i nasilenie zatrucia cyjankami są często początkowo nieznane. Nie istnieje szeroko dostępne, szybkie badanie krwi potwierdzające zatrucie cyjankami. Jednakże, jeśli planuje się oznaczenie stężenia cyjanków we krwi, zaleca się pobranie próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cyanokit. Decyzje dotyczące leczenia muszą być podejmowane na podstawie wywiadu klinicznego i (lub) objawów i oznak zatrucia cyjankami. W przypadku klinicznego podejrzenia zatrucia cyjankami stanowczo zaleca się bezzwłoczne podanie leku Cyanokit.

Przygotowanie leku Cyanokit

Zawartość fiolki musi zostać odtworzona w **200 mL rozpuszczalnika** przy użyciu dostarczonego jałowego urządzenia transferowego. Zalecanym rozpuszczalnikiem jest **0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/mL)**. Wyłącznie wówczas jeśli 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

(9 mg/mL) nie jest dostępny, można zastosować roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań (50 mg/mL).

Fiolkę z lekiem Cyanokit należy kołysać lub odwracać przez co najmniej 1 minutę w celu zmieszania roztworu. Nie wolno jej wstrząsać, ponieważ wstrząsanie fiolki może spowodować spienienie, utrudniające skontrolowanie odtworzenia leku. Odtworzony roztwór ma kolor ciemnoczerwony, dlatego niektóre nie rozpuszczone cząstki mogą być niezauważone. Następnie zastosować zestaw do infuzji dożylną dostarczony wraz z lekiem i wyposażony w odpowiedni filtr i wypełnić go odtworzonym roztworem.

Dawkowanie

Dawka początkowa

Dorośli: dawka początkowa leku Cyanokit wynosi 5 g (200 mL, całkowita objętość odtworzonego roztworu).

Dzieci i młodzież: dawka początkowa leku Cyanokit u noworodków, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie przekraczając dawki 5 g.

Masa ciała w kg	5	10	20	30	40	50	60
Dawka początkowa w g w mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Kolejne dawki

W zależności od ciężkości zatrucia i odpowiedzi klinicznej można podać drugą dawkę.

Dorośli: kolejna dawka leku Cyanokit wynosi 5 g (200 mL, całkowita objętość odtworzonego roztworu).

Dzieci i młodzież: kolejna dawka leku Cyanokit u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 70 mg/kg masy ciała, nie należy stosować dawki większej niż 5 g.

Dawka maksymalna

Dorośli: maksymalna zalecana dawka całkowita wynosi 10 g.

Dzieci i młodzież: maksymalna zalecana dawka całkowita u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) wynosi 140 mg/kg mc., nie należy stosować dawki większej niż 10 g.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u tych pacjentów.

Sposób podawania

Dawkę początkową produktu Cyanokit podaje się w infuzji dożylną przez 15 minut.

Szybkość infuzji dożylną drugiej dawki wynosi od 15 minut (w przypadku skrajnie niestabilnych pacjentów) do 2 godzin w zależności od stanu pacjenta.

Jednoczesne podawanie leku Cyanokit z innymi produktami

Leku Cyanokit nie wolno mieszać z rozpuszczalnikami innymi niż 0,9% (9 mg/mL) roztwór soli fizjologicznej do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 5% (50 mg/mL) roztwór glukozy do wstrzykiwań.

Obserwowano niezgodności fizyczne i chemiczne z szeregiem wybranych produktów leczniczych często stosowanych w działaniach resuscytacyjnych, dlatego tych i innych produktów leczniczych nie wolno podawać jednocześnie przez tę samą linię dożylną co hydroksykobalaminę.

W przypadku jednoczesnego podawania hydroksykobalaminy i produktów krwiopochodnych (krew pełna, koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i świeżo mrożone osocze) zaleca się stosowanie oddzielnego dostępu dożylnego (najlepiej na przeciwległych kończynach).

Łączenie z innymi antidotami na cyjanki: niezgodność chemiczną obserwowano w połączeniu z tiosiarczanem sodu i azotynem sodu. W przypadku podjęcia decyzji o podaniu innego antidotum przeciwko cyjankom jednocześnie z lekiem Cyanokit, produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie przez ten sam dostęp dożylny.

Stabilność odtworzonego roztworu podczas stosowania

W temperaturze od 2°C do 40°C stabilność chemiczna i fizyczna wykorzystywanego roztworu odtworzonego chlorkiem sodu 9 mg/mL (0,9%) wynosi 6 godzin.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu w trakcie stosowania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.