PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 2,5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g hydroxokobalamínu.
Po rekonštitúcii so 100 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Tmavočervený kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba známej otravy kyanidom alebo pri podozrení na otravu kyanidom vo všetkých vekových skupinách.

Spolu s podaním Cyanokitu je potrebné uskutočniť primeranú dekontamináciu a aplikovať podporné opatrenia (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka
Dospelí: Počiatočná dávka Cyanokitu je 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrická populácia: Počiatočná dávka Cyanokitu je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Telesná hmotnosť v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počiatočná dávka v g v mL	 0,35 14	 0,70 28	 1,40 56	 2,10 84	 2,80 112	 3,50 140	 4,20 168

Následná dávka
V závislosti od závažnosti otravy a klinickej odpovede (pozri časť 4.4) sa môže podať druhá dávka.

Dospelí: Následná dávka Cyanokitu je 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrická populácia: Následná dávka Cyanokitu je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Maximálna dávka

Dospelí: Maximálna celková odporúčaná dávka je 10 g.

Pediatrická populácia: Maximálna celková odporúčaná dávka je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 140 mg/kg a neprekračuje 10 g.

Poškodenie obličiek a pečene

Hoci sa bezpečnosť a účinnosť hydroxokobalamínu u pacientov s poškodením obličiek a pečene neštudovala, Cyanokit sa podáva len ako núdzová terapia v akútnej, život ohrozujúcej situácii a úprava dávky nie je u týchto pacientov potrebná.

Spôsob podávania

Počiatočná dávka Cyanokitu sa podáva ako intravenózna infúzia počas 15 minút.

Rýchlosť intravenóznej infúzie druhej dávky je od 15 minút (pre mimoriadne nestabilných pacientov) do 2 hodín, podľa stavu pacienta.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Žiadne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba otravy kyanidom musí zahŕňať bezodkladnú starostlivosť o priechodnosť dýchacích ciest, dostatočné okysličenie a hydratáciu, podporu kardiovaskulárneho systému a liečbu záchvatov. Podľa spôsobu expozície sa musia zvážiť dekontaminačné opatrenia.

Cyanokit nenahrádza kyslíkovú liečbu a nesmie preto zdržiavať zavedenie vyššie uvedených opatrení.

Prítomnosť a rozsah otravy kyanidom sú často spočiatku neznáme. Neexistuje žiadny bežne dostupný, rýchly test potvrdzujúci kyanid v krvi. Rozhodnutia o liečbe sa musia vykonať na základe klinickej anamnézy a/alebo známok a príznakov intoxikácie kyanidom.

Otravu kyanidom môže spôsobiť expozícia dymu z požiarov v uzavretých priestoroch, inhalácia, požitie alebo dermálna expozícia. Zdroje otravy kyanidom zahŕňajú kyanovodík a jeho soli, kyanogény vrátane kyanogénnych rastlín, alifatické nitrily alebo dlhodobú expozíciu nitroprusidu sodného.

Známky a príznaky otravy kyanidom

Medzi časté známky a príznaky otravy kyanidom patria: nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu (napríklad zmätenosť, dezorientácia), zvieranie v hrudi, dyspnoe, tachypnoe alebo hyperpnoe (skorá), bradypnoe alebo apnoe (oneskorená), hypertenzia (skorá) alebo hypotenzia (oneskorená), kolaps kardiovaskulárneho systému, záchvaty alebo kóma, mydriáza a koncentrácie laktátu v plazme > 8 mmol/l.

V prípade rozsiahlych katastrof, ako napríklad pri teroristickom útoku alebo chemickej havárii, sa môžu príznaky paniky vrátane tachypnoe a vracania podobať na predčasné známky otravy kyanidom. Prítomnosť zmeny duševného stavu (zmätenosť a dezorientácia) a/alebo mydriázy poukazuje na skutočnú otravu kyanidom.

Inhalácia dymu

Nie všetky obete inhalácie dymu sa musia bezprostredne otráviť kyanidom, môžu sa ale u nich vyskytovať popáleniny, trauma a expozícia ďalším toxickým látkam, čo zhoršuje klinický obraz. Pred podaním Cyanokitu sa odporúča skontrolovať u postihnutých osôb výskyt nasledujúcich javov:

- expozícia dymu z požiaru v uzavretom priestore,
- sadze v okolí úst, nosa a/alebo ústnej časti hltanu,
- zmena duševného stavu.

V takomto prípade hypotenzia a/alebo koncentrácia laktátu v plazme ≥ 10 mmol/l (vyššia než uvedená v známkach a príznakoch preto, lebo oxid uhoľnatý prispieva k laktacidémii) s veľkou pravdepodobnosťou poukazujú na otravu kyanidom. V prípade výskytu vyššie uvedených príznakov sa liečba Cyanokitom nesmie odkladať z dôvodu zisťovania koncentrácie laktátu v plazme.

Reakcie z precitlivenosti

Pred podaním Cyanokitu sa pri vyhodnocovaní prínosu a rizika musí zohľadniť diagnostikovaná precitlivenosť na hydroxokobalamín alebo vitamín B_{12}, pretože u pacientov dostávajúcich hydroxokobalamín sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Poruchy obličiek

Kryštály oxalátu sa pozorovali v moči zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával hydroxokobalamín. Prípady akútneho zlyhania obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, poškodením obličiek a prítomnými kryštálmi oxalátu vápenatého sa hlásili u pacientov liečených hydroxokobalamínom po potvrdenej otrave alebo pri podozrení na otravu kyanidom. V niektorých situáciách sa na dosiahnutie zotavenia vyžadovala hemodialýza (pozri časť 4.8).
Preto sa má ako opatrenie po podaní Cyanokitu pravidelne sledovať funkcia obličiek (vrátane dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu) počas 7 dní po podaní lieku.

Zvýšenie krvného tlaku

U pacientov dostávajúcich hydroxokobalamín sa môže vyskytnúť prechodné, všeobecne asymptomatické zvýšenie krvného tlaku. Maximálne zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo ku koncu infúzie (pozri časť 4.8).

Účinky na testy kyanidu v krvi

Hydroxokobalamín znižuje koncentrácie kyanidu v krvi. Aj keď zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi nie je potrebné a nesmie spôsobiť zdržanie liečby hydroxokobalamínom, môže byť užitočné na dokumentovanie otravy kyanidom. Ak sa plánuje zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi, odporúča sa odobrať krvnú vzorku pred začatím liečby Cyanokitom.

Ovplyvňovanie vyhodnocovania popálenín

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby má hydroxokobalamín potenciál vyvolávať červené sfarbenie pokožky a preto môže ovplyvňovať vyhodnocovanie popálenín. Avšak kožné lézie, edém a bolesť s vysokou pravdepodobnosťou poukazujú na popáleniny.

Ovplyvňovanie laboratórnych testov

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby má hydroxokobalamín potenciál ovplyvňovať stanovenie laboratórnych parametrov (napríklad parametre klinickej chémie, hematológie, koagulácie a moču). *In vitro* testy naznačujú, že rozsah a trvanie ovplyvňovania závisí od množstva faktorov, ako je napríklad dávka hydroxokobalamínu, dokazovaná látka, koncentrácia dokazovanej látky, metodika, analyzátor, koncentrácia kobalamínov-(III) vrátane kyanokobalamínu a čiastočne čas medzi odberom vzoriek a meraním.

Na základe *in vitro* štúdií a farmakokinetických údajov získaných u zdravých dobrovoľníkov je v nasledujúcej tabuľke uvedené ovplyvňovanie laboratórnych testov, ktoré je možné pozorovať po dávke 5 g hydroxokobalamínu. Po dávke 10 g sa dá očakávať ovplyvňovanie trvajúce až ďalších 24 hodín. Rozsah a trvanie ovplyvňovania testov u pacientov s otravou kyanidom sa môže líšiť podľa závažnosti intoxikácie. Výsledky sa môžu značne líšiť od jedného analyzátora k druhému, preto sa vyžaduje zvýšená pozornosť pri hlásení a interpretácii laboratórnych výsledkov.

Pozorované *in vitro* ovplyvňovanie laboratórnych testov hydroxokobalamínom

Laboratórny parameter	Žiadne pozorované ovplyvňovanie	Umelo zvýšené*	Umelo znížené*	Nepredvídateľné***	Trvanie ovplyvňovania po dávke 5 g
Klinická chémia	Vápnik Sodík Draslík Chlorid Močovina Gamaglutamyl-transferáza (GGT)	Kreatinín Celkový a konjugovaný bilirubín** Triglyceridy Cholesterol Celkové proteíny Glukóza Albumín Alkalická fosfatáza	Alanínamino-transferáza (ALT) Amyláza	Fosfát Kyselina močová Aspartátamino-transferáza (AST) Kreatínkináza (CK) Izoenzým kreatínkinázy MB (CKMB) Laktát-dehydrogenáza (LDH)	24 hodín s výnimkou bilirubínu (až do 4 dni)
Hematológia	Erytrocyty Hematokrit Priemerný korpuskulárny objem (MCV) Leukocyty Lymfocyty Monocyty Eozínofily Neutrofily Trombocyty	Hemoglobín (Hb) Priemerný korpuskulárny hemoglobín (MCH) Priemerná koncentrácia korpuskulárneho hemoglobínu (MCHC)			12 – 16 hodín
Koagulácia				Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) Protrombínový čas (PT) Quick alebo INR	24 hodín

* ≥ 10 % ovplyvňovanie pozorované u aspoň jedného analyzátora
** Umelo znížené použitím diazovej metódy
*** Nekonzistentné výsledky
Použité analyzátory: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys [110] (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA® Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hydroxokobalamín môže ovplyvňovať všetky kolorimetrické parametre moču. Účinky na tieto testy trvajú obvykle 48 hodín po dávke 5 g, ale môžu trvať aj dlhšie. Pri výskyte chromatúrie sa vyžaduje zvýšená pozornosť pri interpretácii kolorimetrických testov moču.

Interferencia s hemodialýzou

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby môže hydroxokobalamín spôsobovať vypnutie hemodialyzačných prístrojov z dôvodu chybnej detekcie úniku krvi. To sa má zvážiť pred začatím hemodialýzy u pacientov liečených hydroxokobalamínom.

Používanie s inými kyanidovými protiliekmi

Bezpečnosť podávania iných kyanidových protiliekov súčasne s Cyanokitom nebola stanovená (pozri časť 6.2). Pri rozhodnutí podať iný kyanidový protiliek spolu s Cyanokitom sa nesmú tieto lieky podávať súbežne v tej istej intravenóznej linke (pozri časť 6.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky po každodennej expozícii počas organogenézy (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití hydroxokobalamínu u gravidných žien a nie je známe potenciálne riziko u ľudí.
Ak sa však zohľadní:
- že sa podajú najviac dve injekcie hydroxokobalamínu,
- stav potenciálne ohrozujúci život,
- nedostatok vhodnej alternatívnej liečby,

môže sa hydroxokobalamín podať gravidnej žene.

V prípade známej gravidity v čase liečby Cyanokitom, alebo v prípade, že sa gravidita odhalí po liečbe Cyanokitom, musia zdravotnícki pracovníci okamžite nahlásiť expozíciu počas gravidity držiteľovi rozhodnutia o registrácii a/alebo zdravotníckym orgánom a dôkladne sledovať graviditu a jej výsledok.

Laktácia

Keďže sa hydroxokobalamín podáva pri potenciálnom ohrození života, laktácia nie je kontraindikáciou jeho použitia. Keďže neexistujú údaje o účinkoch na dojčatá, po podaní Cyanokitu sa odporúča laktáciu prerušiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách bolo vystavených účinkom hydroxokobalamínu spolu 347 pacientov. Z týchto 347 pacientov bolo u 245 pacientov podozrenie na expozíciu kyanidom v čase podania hydroxokobalamínu. Zostávajúci 102 pacienti boli zdraví dobrovoľníci, ktorí neboli vystavení kyanidu v čase podania hydroxokobalamínu.

Zoznam nežiaducich účinkov

V spojení s používaním Cyanokitu boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. Vzhľadom na obmedzený počet dostupných údajov však nie je možné vyhodnotiť ich frekvenciu:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Pokles percentuálneho podielu lymfocytov.

Poruchy imunitného systému

Alergické reakcie, vrátane angioneurotického edému, kožné vyrážky, žihľavka a pruritus.

Psychické poruchy

Nepokoj.

Poruchy nervového systému

Poškodenie pamäte, závrat.

Poruchy oka

Opuch, podráždenie, sčervenanie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Ventrikulárne extrasystoly. U pacientov s otravou kyanidom sa pozoroval zrýchlený srdcový rytmus.

Poruchy ciev

Prechodné zvýšenie krvného tlaku, ktoré zvyčajne do niekoľkých hodín ustúpi, návaly tepla.
U pacientov s otravou kyanidom sa pozorovalo zníženie krvného tlaku.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Pleurálny výpotok, dyspnoe, zvieranie v hrdle, sucho v hrdle, pocit nevoľnosti v hrudi.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Žalúdočná nevoľnosť, dyspepsia, hnačka, vracanie, nevoľnosť, dysfágia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Prechodné červené sfarbenie kože a slizníc, u väčšiny pacientov sa vyskytuje po dobu 15 dní po podaní Cyanokitu.
Pľuzgierové vyrážky hlavne na tvári a krku, ktoré môžu trvať niekoľko týždňov.

Poruchy obličiek a močových ciest

- Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, poškodením obličiek, prítomnosťou kryštálov oxalátu vápenatého v moči (pozri časť 4.4).

- Chromatúria, u všetkých pacientov sa vyskytne tmavočervené sfarbenie moču, ktoré je obzvlášť výrazné počas prvých troch dní po podaní. Sfarbenie moču môže trvať až 35 dní po podaní Cyanokitu (pozri časť 4.4).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Bolesť hlavy, reakcia v mieste vpichu, periférny edém.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Cyanokit môže spôsobiť červené sfarbenie plazmy, čo môže mať za dôsledok umelé zvýšenie alebo zníženie hodnôt niektorých laboratórnych parametrov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Obmedzené údaje získané u detí (vo veku 0 až 18 rokov) liečených hydroxokobalamínom nepreukázali žiadny rozdiel v bezpečnostnom profile hydroxokobalamínu medzi dospelými a deťmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pri podávaní dávky do 15 g neboli pozorované žiadne špecifické nežiaduce účinky súvisiace s dávkou. V prípade predávkovania je liečba zameraná na miernenie príznakov. V takomto prípade môže byť účinná hemodialýza, ktorá je však indikovaná iba v prípade závažnej toxicity súvisiacej s hydroxokobalamínom. Avšak z dôvodu jeho tmavočervenej farby môže hydroxokobalamín zasahovať do činnosti hemodialyzačných prístrojov (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotá, ATC kód: V03AB33

Mechanizmus účinku

Účinok hydroxokobalamínu pri liečbe otravy kyanidom je založený na jeho schopnosti pevne naviazať kyanidové ióny. Každá molekula hydroxokobalamínu môže naviazať jeden kyanidový ión substitúciou hydroxoligandu, naviazaného na trojmocný kobaltový ión, za vzniku kyanokobalamínu. Kyanokobalamín je stabilná, netoxická zlúčenina, ktorá sa vylučuje v moči.

Účinnosť

Z etických dôvodov neboli vykonané žiadne kontrolované štúdie účinnosti u ľudí.

- Farmakológia zvierat

Účinnosť hydroxokobalamínu sa skúmala v kontrolovanej štúdii u dospelých psov s otravou kyanidom. Psy boli otrávené intravenóznym podaním smrteľnej dávky kyanidu draselného. Psom bolo následne počas 7,5 minút intravenózne podaných 9 mg/mL chloridu sodného, 75 mg/kg alebo 150 mg/kg hydroxokobalamínu. Dávky 75 mg/kg a 150 mg/kg sú približne ekvivalentné 5 g a 10 g hydroxokobalamínu u ľudí, a to nielen na základe telesnej hmotnosti, ale aj na základe hodnoty C_{max} hydroxokobalamínu [celkové kobalamíny-(III), pozri časť 5.2].

Prežitie 4 hodiny a 14 dní bolo výrazne vyššie v skupinách s dávkami 75 mg/kg a 150 mg/kg hydroxokobalamínu v porovnaní so psami, ktorým bol podaný samotný chlorid sodný 9 mg/mL:

Prežitie psov s otravou kyanidom

Parameter	Liečba		
	Chlorid sodný 9 mg/mL (N=17)	Hydroxokobalamín	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Prežitie 4 hodiny, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Prežitie 14 dní, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p< 0,025

Histopatológia odhalila mozgové lézie, ktoré boli následkom hypoxie vyvolanej kyanidom. Výskyt mozgových lézií bol značne nižší u psov, ktorým bolo podaných 150 mg/kg hydroxokobalamínu, než u psov, ktorým bolo podaných 75 mg/kg hydroxokobalamínu alebo 9 mg/mL chloridu sodného.

Rýchla a úplná obnova hemodynamických parametrov a následne krvných plynov, hodnoty pH a laktátu po otrave kyanidom pravdepodobne prispievali k lepším výsledkom u zvierat liečených hydroxokobalamínom. Hydroxokobalamín znižoval celkové koncentrácie kyanidu v krvi z približne 120 nmol/mL na 30 až 40 nmol/mL na konci infúzie v porovnaní s hodnotou 70 nmol/mL u psov, ktorým bol podaný samotný chlorid sodný 9 mg/mL.

- Pacienti s otravou kyanidom

V klinických štúdiách účinnosti hydroxokobalamínu ako protilieku bolo zahrnutých spolu 245 pacientov s podozrením na otravu kyanidom alebo so známou otravou kyanidom. Z 213 pacientov, u ktorých bol známy výsledok, prežilo 58 % pacientov. Z 89 pacientov, ktorí umreli, bola u 63 pôvodne pozorovaná zástava srdca, čo naznačuje, že mnohí z týchto pacientov takmer určite utrpeli pred podaním hydroxokobalamínu trvalé poškodenie mozgu. Zo 144 pacientov, u ktorých sa spočiatku nevyskytla zástava srdca a ktorých výsledky boli známe, prežilo 118 (82 %). Okrem toho, z 34 pacientov s diagnostikovanými koncentráciami kyanidu nad smrteľnou hranicou (≥ 100 µmol/l) prežilo po liečbe hydroxokobalamínom 21 (62 %).
Podávanie hydroxokobalamínu vo všeobecnosti súviselo s normalizáciou krvného tlaku (systolický krvný tlak > 90 mmHg) u 17 z 21 pacientov (81 %), ktorí mali po expozícii kyanidu nízky krvný tlak (systolický krvný tlak > 0 a ≤ 90 mmHg). V prípadoch, kedy bolo možné uskutočniť priebežné vyhodnocovanie neurologického stavu, (96 pacientov zo 171 pacientov, ktorí mali neurologické príznaky pred podaním hydroxokobalamínu), sa u 51 (53 %) pacientov, ktorým bol podaný hydroxokobalamín prejavilo zlepšenie alebo úplné zotavenie.

- Starší pacienti

Približne 50 obetiam so známou otravou kyanidom alebo s podozrením na otravu kyanidom vo veku 65 rokov a starších bol podaný hydroxokobalamín v klinických štúdiách. Vo všeobecnosti bola účinnosť hydroxokobalamínu u týchto pacientov podobná účinnosti u mladších pacientov.

- Pediatrická populácia

Dokumentácia účinnosti je k dispozícii pre 54 pediatrických pacientov. Priemerný vek pediatrických pacientov bol približne šesť rokov a priemerná dávka hydroxokobalamínu bola približne 120 mg/kg telesnej hmotnosti. Miera prežívania 41 % silne závisela od klinickej situácie. Z 20 pediatrických pacientov, ktoré pôvodne nemali zástavu srdca, prežilo 18 pediatrických pacientov (90 %), z ktorých 4 prežili s následkami. Vo všeobecnosti bola účinnosť hydroxokobalamínu u pediatrických pacientov podobná účinnosti u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní Cyanokitu dochádza k významnému naviazaniu na plazmatické proteíny a fyziologické zlúčeniny s nízkou molekulárnou hmotnosťou, pričom substitúciou hydroxoligandu vznikajú rôzne komplexy kobalamínu-(III). Vzniknuté kobalamíny-(III) s nízkou molekulárnou

hmotnosťou vrátane hydroxokobalamínu sú nazývané voľnými kobalamínmi-(III); voľné a na proteíny naviazané kobalamíny sa spoločne nazývajú celkové kobalamíny-(III). Aby sa zohľadnila expozícia všetkých derivátov, skúmali sa namiesto hydroxokobalamínu farmakokinetické vlastnosti kobalamínov-(III), čo vyžadovalo jednotku koncentrácie µg eq/mL (t. j. jednotka kobalamínu-(III) bez špecifického ligandu).

Farmakokinetické vlastnosti úmerné dávke sa pozorovali po intravenóznom podaní jednej dávky 2,5 až 10 g Cyanokitu u zdravých dobrovoľníkov. Priemerné hodnoty C_{max} voľných a celkových kobalamínov-(III) určené po dávke 5 g Cyanokitu (odporúčaná počiatočná dávka) boli 113 a 579 µg eq/mL. Podobne boli priemerné hodnoty C_{max} voľných a celkových kobalamínov-(III) 197 a 995 µg eq/mL určené po dávke 10 g Cyanokitu. Rozhodujúci priemerný polčas rozpadu voľných a celkových kobalamínov-(III) bol približne 26 až 31 hodín pri dávke 5 a 10 g.

Priemerné celkové množstvo kobalamínov-(III) vylúčených v moči počas obdobia detekcie moču trvajúceho 72 hodín bolo približne 60 % z dávky 5 g a približne 50 % z dávky 10 g Cyanokitu. Spolu bolo celkové vylučovanie v moči vypočítané ako minimálne 60 až 70 % z podanej dávky. Najsilnejšie vylučovanie v moči bolo väčšinou počas prvých 24 hodín, ale červené sfarbenie moču sa pozorovalo až 35 dní po intravenóznej infúzii.

Po normalizácii na telesnú hmotnosť sa u pacientov mužského a ženského pohlavia po podaní 5 g alebo 10 g Cyanokitu neprejavili žiadne výrazné rozdiely plazmatických a močových farmakokinetických parametrov voľných a celkových kobalamínov-(III).

U pacientov s otravou kyanidom sa očakáva naviazanie hydroxokobalamínu na kyanid a vytvorenie kyanokobalamínu, ktorý sa vylučuje v moči. Farmakokinetické vlastnosti celkových kobalamínov-(III) v tejto populácii môžu byť ovplyvnené záťažou tela kyanidom, keďže u kyanokobalamínu sa pozoroval 2- až 3-násobne kratší polčas rozpadu než u celkových kobalamínov-(III) u zdravých dobrovoľníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U anestetizovaných králikov vykazoval hydroxokobalamín hemodynamické účinky (zvýšený priemerný arteriálny krvný tlak a celková periférna rezistencia, znížený výstup srdca) súvisiace s jeho vlastnosťou spôsobujúcou vyplavovanie oxidu dusnatého.

Na základe obvyklých štúdií toxicity po jednom podaní a opakovanom podaní a genotoxicity nebolo odhalené žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými cieľovými orgánmi boli pečeň a obličky. Avšak tieto zistenia sa pozorovali iba pri úrovniach expozícií považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na ich obmedzený význam pre klinické použitie. Konkrétne bola u psov, ktorým bol podávaný hydroxokobalamín počas 4 týždňov v dávke 300 mg/kg, pozorovaná fibróza pečene. Platnosť tohto zistenia pre ľudí je nepravdepodobná, pretože sa nepozorovalo v krátkodobých štúdiách vykonávaných s hydroxokobalamínom.

Pri dávkach 150 mg/kg a viac podávaných každodenne počas organogenézy sa pozorovala u potkanov a králikov vývojová toxicita vrátane teratogenity. Dávka 150 mg/kg zodpovedá približne maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na plodnosť mužov a žien, ani o účinkoch na peri- a postnatálny vývoj. Pre hydroxokobalamín sa nevyhodnocoval karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Fyzikálna inkompatibilita (vytváranie pevných častíc) sa pozorovala pri zmiešaní hydroxokobalamínového rekonštituovaného roztoku s nasledujúcimi liekmi: diazepam, dobutamín, dopamín, fentanyl, nitroglycerín, pentobarbital, fenytoín sodný, propofol a tiopental.

Chemická inkompatibilita sa pozorovala pri zmiešaní hydroxokobalamínového rekonštituovaného roztoku s nasledujúcimi liekmi: epinefrín, lidokaín hydrochlorid, adenozín, atropín, midazolam, ketamín, sukcinylcholín chlorid, amiodaron hydrochlorid, bikarbonát sodný, tiosíran sodný, dusitan sodný a bola hlásená s kyselinou askorbovou.
Z tohto dôvodu sa tieto ani iné lieky nesmú podávať súčasne v tej istej intravenóznej linke ako hydroxokobalamín.

Súčasné podávanie hydroxokobalamínu a krvných produktov (celá krv, komprimované erytrocyty, trombocytový koncentrát a čerstvá zmrazená plazma) pomocou tej istej intravenóznej linky sa neodporúča.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Na účely ambulantného použitia sa Cyanokit môže krátkodobo vystaviť teplotným zmenám pri obvyklej preprave (15 dní vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 40 °C), preprave v púšti (4 dni vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 60 °C) a cyklom zmrazovania/rozmrazovania (15 dní vystavený teplotám v rozsahu -20 °C až 40 °C). Ak sa prekročia tieto dočasné podmienky, produkt sa má zlikvidovať.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku s chloridom sodným 9 mg/mL (0,9 %) bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote od 2 °C do 40 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ, tento však bežne nemá byť dlhší ako 6 hodín pri teplote 2 až 8 ºC.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená (sklo typu II) 250 mL injekčná liekovka uzavretá brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým uzáverom.

Každé balenie obsahuje dve injekčné liekovky (každá injekčná liekovka zabalená v jednej lepenkovej škatuľke), dve sterilné zariadenia na prečerpanie, jednu sterilnú intravenóznu infúznu súpravu a jeden sterilný krátky katéter na podávanie deťom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Každá injekčná liekovka sa musí rekonštituovať so 100 mL rozpúšťadla použitím dodávaného sterilného zariadenia na prečerpanie. Odporúčaným rozpúšťadlom je injekčný roztok chloridu sodného

9 mg/mL (0,9 %). Iba ak nie je k dispozícii injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), môže sa použiť aj laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Injekčná liekovka s Cyanokitom sa má kývať alebo prevracať aspoň 30 sekúnd, aby sa roztok premiešal. S injekčnou liekovkou sa nesmie trepať, pretože pretrepávanie môže spôsobiť spenenie obsahu, v dôsledku čoho by sa sťažila kontrola rekonštitúcie. Keďže rekonštituovaný roztok je tmavočervený roztok, môže sa stať, že niektoré nerozpustné častice nie je vidieť. Musí sa použiť súprava pre intravenóznu infúziu dodávaná v sade, ktorá obsahuje vhodný filter, a ktorá sa má predplniť rekonštituovaným roztokom. Tento postup v prípade potreby zopakujte s druhou injekčnou liekovkou.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. november 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júl 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Injekčná liekovka obsahuje 5 g hydroxokobalamínu.
Po rekonštitúcii s 200 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Tmavočervený kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba známej otravy kyanidom alebo pri podozrení na otravu kyanidom vo všetkých vekových skupinách.

Spolu s podaním Cyanokitu je potrebné uskutočniť primeranú dekontamináciu a aplikovať podporné opatrenia (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka
Dospelí: Počiatočná dávka Cyanokitu je 5 g (200 mL, celkový objem rekonštituovaného roztoku).

Pediatrická populácia: Počiatočná dávka Cyanokitu je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Telesná hmotnosť v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počiatočná dávka v g v mL	 0,35 14	 0,70 28	 1,40 56	 2,10 84	 2,80 112	 3,50 140	 4,20 168

Následná dávka
V závislosti od závažnosti otravy a klinickej odpovede (pozri časť 4.4) sa môže podať druhá dávka.

Dospelí: Následná dávka Cyanokitu je 5 g (200 mL, celkový objem rekonštituovaného roztoku).

Pediatrická populácia: Následná dávka Cyanokitu je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Maximálna dávka

Dospelí: Maximálna celková odporúčaná dávka je 10 g.

Pediatrická populácia: Maximálna celková odporúčaná dávka je u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) 140 mg/kg a neprekračuje 10 g.

Poškodenie obličiek a pečene

Hoci sa bezpečnosť a účinnosť hydroxokobalamínu u pacientov s poškodením obličiek a pečene neštudovala, Cyanokit sa podáva len ako núdzová terapia v akútnej, život ohrozujúcej situácii a úprava dávky nie je u týchto pacientov potrebná.

Spôsob podávania

Počiatočná dávka Cyanokitu sa podáva ako intravenózna infúzia počas 15 minút.

Rýchlosť intravenóznej infúzie druhej dávky je od 15 minút (pre mimoriadne nestabilných pacientov) do 2 hodín, podľa stavu pacienta.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Žiadne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba otravy kyanidom musí zahŕňať bezodkladnú starostlivosť o priechodnosť dýchacích ciest, dostatočné okysličenie a hydratáciu, podporu kardiovaskulárneho systému a liečbu záchvatov. Podľa spôsobu expozície sa musia zvážiť dekontaminačné opatrenia.

Cyanokit nenahrádza kyslíkovú liečbu a nesmie preto zdržiavať zavedenie vyššie uvedených opatrení.

Prítomnosť a rozsah otravy kyanidom sú často spočiatku neznáme. Neexistuje žiadny bežne dostupný, rýchly test potvrdzujúci kyanid v krvi. Rozhodnutia o liečbe sa musia vykonať na základe klinickej anamnézy a/alebo známok a príznakov intoxikácie kyanidom.

Otravu kyanidom môže spôsobiť expozícia dymu z požiarov v uzavretých priestoroch, inhalácia, požitie alebo dermálna expozícia. Zdroje otravy kyanidom zahŕňajú kyanovodík a jeho soli, kyanogény vrátane kyanogénnych rastlín, alifatické nitrily alebo dlhodobú expozíciu nitroprusidu sodného.

Známky a príznaky otravy kyanidom

Medzi časté známky a príznaky otravy kyanidom patria: nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu (napríklad zmätenosť, dezorientácia), zvieranie v hrudi, dyspnoe, tachypnoe alebo hyperpnoe (skorá), bradypnoe alebo apnoe (oneskorená), hypertenzia (skorá) alebo hypotenzia (oneskorená), kolaps kardiovaskulárneho systému, záchvaty alebo kóma, mydriáza a koncentrácie laktátu v plazme > 8 mmol/l.

V prípade rozsiahlych katastrof, ako napríklad pri teroristickom útoku alebo chemickej havárii, sa môžu príznaky paniky vrátane tachypnoe a vracania podobať na predčasné známky otravy kyanidom. Prítomnosť zmeny duševného stavu (zmätenosť a dezorientácia) a/alebo mydriázy poukazuje na skutočnú otravu kyanidom.

Inhalácia dymu

Nie všetky obete inhalácie dymu sa musia bezprostredne otráviť kyanidom, môžu sa ale u nich vyskytovať popáleniny, trauma a expozícia ďalším toxickým látkam, čo zhoršuje klinický obraz. Pred podaním Cyanokitu sa odporúča skontrolovať u postihnutých osôb výskyt nasledujúcich javov:

- expozícia dymu z požiaru v uzavretom priestore,
- sadze v okolí úst, nosa a/alebo ústnej časti hltanu,
- zmena duševného stavu.

V takomto prípade hypotenzia a/alebo koncentrácia laktátu v plazme ≥ 10 mmol/l (vyššia než uvedená v známkach a príznakoch preto, lebo oxid uhoľnatý prispieva k laktacidémii) s veľkou pravdepodobnosťou poukazujú na otravu kyanidom. V prípade výskytu vyššie uvedených príznakov sa liečba Cyanokitom nesmie odkladať z dôvodu zisťovania koncentrácie laktátu v plazme.

Reakcie z precitlivenosti

Pred podaním Cyanokitu sa pri vyhodnocovaní prínosu a rizika musí zohľadniť diagnostikovaná precitlivenosť na hydroxokobalamín alebo vitamín B_{12}, pretože u pacientov dostávajúcich hydroxokobalamín sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Poruchy obličiek

Kryštály oxalátu sa pozorovali v moči zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával hydroxokobalamín. Prípady akútneho zlyhania obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, poškodením obličiek a prítomnými kryštálmi oxalátu vápenatého sa hlásili u pacientov liečených hydroxokobalamínom po potvrdenej otrave alebo pri podozrení na otravu kyanidom. V niektorých situáciách sa na dosiahnutie zotavenia vyžadovala hemodialýza (pozri časť 4.8).
Preto sa má ako opatrenie po podaní Cyanokitu pravidelne sledovať funkcia obličiek (vrátane dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu) počas 7 dní po podaní lieku.

Zvýšenie krvného tlaku

U pacientov dostávajúcich hydroxokobalamín sa môže vyskytnúť prechodné, všeobecne asymptomatické zvýšenie krvného tlaku. Maximálne zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo ku koncu infúzie (pozri časť 4.8).

Účinky na testy kyanidu v krvi

Hydroxokobalamín znižuje koncentrácie kyanidu v krvi. Aj keď zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi nie je potrebné a nesmie spôsobiť zdržanie liečby hydroxokobalamínom, môže byť užitočné na dokumentovanie otravy kyanidom. Ak sa plánuje zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi, odporúča sa odobrať krvnú vzorku pred začatím liečby Cyanokitom.

Ovplyvňovanie vyhodnocovania popálenín

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby má hydroxokobalamín potenciál vyvolávať červené sfarbenie pokožky a preto môže ovplyvňovať vyhodnocovanie popálenín. Avšak kožné lézie, edém a bolesť s vysokou pravdepodobnosťou poukazujú na popáleniny.

Ovplyvňovanie laboratórnych testov

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby má hydroxokobalamín potenciál ovplyvňovať stanovenie laboratórnych parametrov (napríklad parametre klinickej chémie, hematológie, koagulácie a moču). *In vitro* testy naznačujú, že rozsah a trvanie ovplyvňovania závisí od množstva faktorov, ako je napríklad dávka hydroxokobalamínu, dokazovaná látka, koncentrácia dokazovanej látky, metodika, analyzátor, koncentrácia kobalamínov-(III) vrátane kyanokobalamínu a čiastočne čas medzi odberom vzoriek a meraním.

Na základe *in vitro* štúdií a farmakokinetických údajov získaných u zdravých dobrovoľníkov je v nasledujúcej tabuľke uvedené ovplyvňovanie laboratórnych testov, ktoré je možné pozorovať po dávke 5 g hydroxokobalamínu. Po dávke 10 g sa dá očakávať ovplyvňovanie trvajúce až ďalších 24 hodín. Rozsah a trvanie ovplyvňovania testov u pacientov s otravou kyanidom sa môže líšiť podľa závažnosti intoxikácie. Výsledky sa môžu značne líšiť od jedného analyzátora k druhému, preto sa vyžaduje zvýšená pozornosť pri hlásení a interpretácii laboratórnych výsledkov.

Pozorované *in vitro* ovplyvňovanie laboratórnych testov hydroxokobalamínom

Laboratórny parameter	Žiadne pozorované ovplyvňovanie	Umelo zvýšené*	Umelo znížené*	Nepredvídateľné***	Trvanie ovplyvňovania po dávke 5 g
Klinická chémia	Vápnik Sodík Draslík Chlorid Močovina Gamaglutamyl-transferáza (GGT)	Kreatinín Celkový a konjugovaný bilirubín** Triglyceridy Cholesterol Celkové proteíny Glukóza Albumín Alkalická fosfatáza	Alanínamino-transferáza (ALT) Amyláza	Fosfát Kyselina močová Aspartátamino-transferáza (AST) Kreatínkináza (CK) Izoenzým kreatínkinázy MB (CKMB) Laktát-dehydrogenáza (LDH)	24 hodín s výnimkou bilirubínu (až do 4 dni)
Hematológia	Erytrocyty Hematokrit Priemerný korpuskulárny objem (MCV) Leukocyty Lymfocyty Monocyty Eozínofily Neutrofily Trombocyty	Hemoglobín (Hb) Priemerný korpuskulárny hemoglobín (MCH) Priemerná koncentrácia korpuskulárneho hemoglobínu (MCHC)			12 – 16 hodín
Koagulácia				Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) Protrombínový čas (PT) Quick alebo INR	24 hodín

* ≥ 10 % ovplyvňovanie pozorované u aspoň jedného analyzátora
** Umelo znížené použitím diazovej metódy
*** Nekonzistentné výsledky
Použité analyzátory: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys [110] (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA® Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hydroxokobalamín môže ovplyvňovať všetky kolorimetrické parametre moču. Účinky na tieto testy trvajú obvykle 48 hodín po dávke 5 g, ale môžu trvať aj dlhšie. Pri výskyte chromatúrie sa vyžaduje zvýšená pozornosť pri interpretácii kolorimetrických testov moču.

Interferencia s hemodialýzou

Z dôvodu jeho tmavočervenej farby môže hydroxokobalamín spôsobovať vypnutie hemodialyzačných prístrojov z dôvodu chybnej detekcie úniku krvi. To sa má zvážiť pred začatím hemodialýzy u pacientov liečených hydroxokobalamínom.

Používanie s inými kyanidovými protiliekmi

Bezpečnosť podávania iných kyanidových protiliekov súčasne s Cyanokitom nebola stanovená (pozri časť 6.2). Pri rozhodnutí podať iný kyanidový protiliek spolu s Cyanokitom sa nesmú tieto lieky podávať súbežne v tej istej intravenóznej linke (pozri časť 6.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky po každodennej expozícii počas organogenézy (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití hydroxokobalamínu u gravidných žien a nie je známe potenciálne riziko u ľudí.
Ak sa však zohľadní:
- že sa podajú najviac dve injekcie hydroxokobalamínu,
- stav potenciálne ohrozujúci život,
- nedostatok vhodnej alternatívnej liečby,

môže sa hydroxokobalamín podať gravidnej žene.

V prípade známej gravidity v čase liečby Cyanokitom, alebo v prípade, že sa gravidita odhalí po liečbe Cyanokitom, musia zdravotnícki pracovníci okamžite nahlásiť expozíciu počas gravidity držiteľovi rozhodnutia o registrácii a/alebo zdravotníckym orgánom a dôkladne sledovať graviditu a jej výsledok.

Laktácia

Keďže sa hydroxokobalamín podáva pri potenciálnom ohrození života, laktácia nie je kontraindikáciou jeho použitia. Keďže neexistujú údaje o účinkoch na dojčatá, po podaní Cyanokitu sa odporúča laktáciu prerušiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách bolo vystavených účinkom hydroxokobalamínu spolu 347 pacientov. Z týchto 347 pacientov bolo u 245 pacientov podozrenie na expozíciu kyanidom v čase podania hydroxokobalamínu. Zostávajúci 102 pacienti boli zdraví dobrovoľníci, ktorí neboli vystavení kyanidu v čase podania hydroxokobalamínu.

Zoznam nežiaducich účinkov

V spojení s používaním Cyanokitu boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. Vzhľadom na obmedzený počet dostupných údajov však nie je možné vyhodnotiť ich frekvenciu:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Pokles percentuálneho podielu lymfocytov.

Poruchy imunitného systému

Alergické reakcie, vrátane angioneurotického edému, kožné vyrážky, žihľavka a pruritus.

Psychické poruchy

Nepokoj.

Poruchy nervového systému

Poškodenie pamäte, závrat.

Poruchy oka

Opuch, podráždenie, sčervenanie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Ventrikulárne extrasystoly. U pacientov s otravou kyanidom sa pozoroval zrýchlený srdcový rytmus.

Poruchy ciev

Prechodné zvýšenie krvného tlaku, ktoré zvyčajne do niekoľkých hodín ustúpi, návaly tepla.
U pacientov s otravou kyanidom sa pozorovalo zníženie krvného tlaku.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Pleurálny výpotok, dyspnoe, zvieranie v hrdle, sucho v hrdle, pocit nevoľnosti v hrudi.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Žalúdočná nevoľnosť, dyspepsia, hnačka, vracanie, nevoľnosť, dysfágia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Prechodné červené sfarbenie pokožky a slizníc, u väčšiny pacientov sa vyskytuje po dobu 15 dní po podaní Cyanokitu.
Pľuzgierové vyrážky hlavne na tvári a krku, ktoré môžu trvať niekoľko týždňov.

Poruchy obličiek a močových ciest

- Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, poškdením obličiek, prítomnosťou kryštálov oxalátu vápenatého v moči (pozri časť 4.4).

- Chromatúria, u všetkých pacientov sa vyskytne tmavočervené sfarbenie moču, ktoré je obzvlášť výrazné počas prvých troch dní po podaní. Sfarbenie moču môže trvať až 35 dní po podaní Cyanokitu (pozri časť 4.4).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Bolesť hlavy, reakcia v mieste vpichu, periférny edém.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Cyanokit môže spôsobiť červené sfarbenie plazmy, čo môže mať za dôsledok umelé zvýšenie alebo zníženie hodnôt niektorých laboratórnych parametrov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Obmedzené údaje získané u detí (vo veku 0 až 18 rokov) liečených hydroxokobalamínom nepreukázali žiadny rozdiel v bezpečnostnom profile hydroxokobalamínu medzi dospelými a deťmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pri podávaní dávky do 15 g neboli pozorované žiadne špecifické nežiaduce účinky súvisiace s dávkou. V prípade predávkovania je liečba zameraná na miernenie príznakov. V takomto prípade môže byť účinná hemodialýza, ktorá je však indikovaná iba v prípade závažnej toxicity súvisiacej s hydroxokobalamínom. Avšak z dôvodu jeho tmavočervenej farby môže hydroxokobalamín zasahovať do činnosti hemodialyzačných prístrojov (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotá, ATC kód: V03AB33

Mechanizmus účinku

Účinok hydroxokobalamínu pri liečbe otravy kyanidom je založený na jeho schopnosti pevne naviazať kyanidové ióny. Každá molekula hydroxokobalamínu môže naviazať jeden kyanidový ión substitúciou hydroxoligandu, naviazaného na trojmocný kobaltový ión, za vzniku kyanokobalamínu. Kyanokobalamín je stabilná, netoxická zlúčenina, ktorá sa vylučuje v moči.

Účinnosť

Z etických dôvodov neboli vykonané žiadne kontrolované štúdie účinnosti u ľudí.

- Farmakológia zvierat

Účinnosť hydroxokobalamínu sa skúmala v kontrolovanej štúdii u dospelých psov s otravou kyanidom. Psy boli otrávené intravenóznym podaním smrteľnej dávky kyanidu draselného. Psom bolo následne počas 7,5 minút intravenózne podaných 9 mg/mL chloridu sodného, 75 mg/kg alebo 150 mg/kg hydroxokobalamínu. Dávky 75 mg/kg a 150 mg/kg sú približne ekvivalentné 5 g a 10 g hydroxokobalamínu u ľudí, a to nielen na základe telesnej hmotnosti, ale aj na základe hodnoty C_{max} hydroxokobalamínu [celkové kobalamíny-(III), pozri časť 5.2].

Prežitie 4 hodiny a 14 dní bolo výrazne vyššie v skupinách s dávkami 75 mg/kg a 150 mg/kg hydroxokobalamínu v porovnaní so psami, ktorým bol podaný samotný chlorid sodný 9 mg/mL:

Prežitie psov s otravou kyanidom

Parameter	Liečba		
	Chlorid sodný 9 mg/mL (N=17)	Hydroxokobalamín	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Prežitie 4 hodiny, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Prežitie 14 dní, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p< 0,025

Histopatológia odhalila mozgové lézie, ktoré boli následkom hypoxie vyvolanej kyanidom. Výskyt mozgových lézií bol značne nižší u psov, ktorým bolo podaných 150 mg/kg hydroxokobalamínu, než u psov, ktorým bolo podaných 75 mg/kg hydroxokobalamínu alebo 9 mg/mL chloridu sodného.

Rýchla a úplná obnova hemodynamických parametrov a následne krvných plynov, hodnoty pH a laktátu po otrave kyanidom pravdepodobne prispievali k lepším výsledkom u zvierat liečených hydroxokobalamínom. Hydroxokobalamín znižoval celkové koncentrácie kyanidu v krvi z približne 120 nmol/mL na 30 až 40 nmol/mL na konci infúzie v porovnaní s hodnotou 70 nmol/mL u psov, ktorým bol podaný samotný chlorid sodný 9 mg/mL.

- Pacienti s otravou kyanidom

V klinických štúdiách účinnosti hydroxokobalamínu ako protilieku bolo zahrnutých spolu 245 pacientov s podozrením na otravu kyanidom alebo so známou otravou kyanidom. Z 213 pacientov, u ktorých bol známy výsledok, prežilo 58 % pacientov. Z 89 pacientov, ktorí umreli, bola u 63 pôvodne pozorovaná zástava srdca, čo naznačuje, že mnohí z týchto pacientov takmer určite utrpeli pred podaním hydroxokobalamínu trvalé poškodenie mozgu. Zo 144 pacientov, u ktorých sa spočiatku nevyskytla zástava srdca a ktorých výsledky boli známe, prežilo 118 (82 %). Okrem toho, z 34 pacientov s diagnostikovanými koncentráciami kyanidu nad smrteľnou hranicou (≥ 100 µmol/l) prežilo po liečbe hydroxokobalamínom 21 (62 %).
Podávanie hydroxokobalamínu vo všeobecnosti súviselo s normalizáciou krvného tlaku (systolický krvný tlak > 90 mmHg) u 17 z 21 pacientov (81 %), ktorí mali po expozícii kyanidu nízky krvný tlak (systolický krvný tlak > 0 a ≤ 90 mmHg). V prípadoch, kedy bolo možné uskutočniť priebežné vyhodnocovanie neurologického stavu, (96 pacientov zo 171 pacientov, ktorí mali neurologické príznaky pred podaním hydroxokobalamínu), sa u 51 (53 %) pacientov, ktorým bol podaný hydroxokobalamín prejavilo zlepšenie alebo úplné zotavenie.

- Starší pacienti

Približne 50 obetiam so známou otravou kyanidom alebo s podozrením na otravu kyanidom vo veku 65 rokov a starších bol podaný hydroxokobalamín v klinických štúdiách. Vo všeobecnosti bola účinnosť hydroxokobalamínu u týchto pacientov podobná účinnosti u mladších pacientov.

- Pediatrická populácia

Dokumentácia účinnosti je k dispozícii pre 54 pediatrických pacientov. Priemerný vek pediatrických pacientov bol približne šesť rokov a priemerná dávka hydroxokobalamínu bola približne 120 mg/kg telesnej hmotnosti. Miera prežívania 41 % silne závisela od klinickej situácie. Z 20 pediatrických pacientov, ktoré pôvodne nemali zástavu srdca, prežilo 18 pediatrických pacientov (90 %), z ktorých 4 prežili s následkami. Vo všeobecnosti bola účinnosť hydroxokobalamínu u pediatrických pacientov podobná účinnosti u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní Cyanokitu dochádza k významnému naviazaniu na plazmatické proteíny a fyziologické zlúčeniny s nízkou molekulárnou hmotnosťou, pričom substitúciou hydroxoligandu vznikajú rôzne komplexy kobalamínu-(III). Vzniknuté kobalamíny-(III) s nízkou molekulárnou

hmotnosťou vrátane hydroxokobalamínu sú nazývané voľnými kobalamínmi-(III); voľné a na proteíny naviazané kobalamíny sa spoločne nazývajú celkové kobalamíny-(III). Aby sa zohľadnila expozícia všetkých derivátov, skúmali sa namiesto hydroxokobalamínu farmakokinetické vlastnosti kobalamínov-(III), čo vyžadovalo jednotku koncentrácie µg eq/mL (t. j. jednotka kobalamínu-(III) bez špecifického ligandu).

Farmakokinetické vlastnosti úmerné dávke sa pozorovali po intravenóznom podaní jednej dávky 2,5 až 10 g Cyanokitu u zdravých dobrovoľníkov. Priemerné hodnoty C_{max} voľných a celkových kobalamínov-(III) určené po dávke 5 g Cyanokitu (odporúčaná počiatočná dávka) boli 113 a 579 µg eq/mL. Podobne boli priemerné hodnoty C_{max} voľných a celkových kobalamínov-(III) 197 a 995 µg eq/mL určené po dávke 10 g Cyanokitu. Rozhodujúci priemerný polčas rozpadu voľných a celkových kobalamínov-(III) bol približne 26 až 31 hodín pri dávke 5 a 10 g.

Priemerné celkové množstvo kobalamínov-(III) vylúčených v moči počas obdobia detekcie moču trvajúceho 72 hodín bolo približne 60 % z dávky 5 g a približne 50 % z dávky 10 g Cyanokitu. Spolu bolo celkové vylučovanie v moči vypočítané ako minimálne 60 až 70 % z podanej dávky. Najsilnejšie vylučovanie v moči bolo väčšinou počas prvých 24 hodín, ale červené sfarbenie moču sa pozorovalo až 35 dní po intravenóznej infúzii.

Po normalizácii na telesnú hmotnosť sa u pacientov mužského a ženského pohlavia po podaní 5 g alebo 10 g Cyanokitu neprejavili žiadne výrazné rozdiely plazmatických a močových farmakokinetických parametrov voľných a celkových kobalamínov-(III).

U pacientov s otravou kyanidom sa očakáva naviazanie hydroxokobalamínu na kyanid a vytvorenie kyanokobalamínu, ktorý sa vylučuje v moči. Farmakokinetické vlastnosti celkových kobalamínov-(III) v tejto populácii môžu byť ovplyvnené záťažou tela kyanidom, keďže u kyanokobalamínu sa pozoroval 2- až 3-násobne kratší polčas rozpadu než u celkových kobalamínov-(III) u zdravých dobrovoľníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U anestetizovaných králikov vykazoval hydroxokobalamín hemodynamické účinky (zvýšený priemerný arteriálny krvný tlak a celková periférna rezistencia, znížený výstup srdca) súvisiace s jeho vlastnosťou spôsobujúcou vyplavovanie oxidu dusnatého.

Na základe obvyklých štúdií toxicity po jednom podaní a opakovanom podaní a genotoxicity nebolo odhalené žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými cieľovými orgánmi boli pečeň a obličky. Avšak tieto zistenia sa pozorovali iba pri úrovniach expozícií považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na ich obmedzený význam pre klinické použitie. Konkrétne bola u psov, ktorým bol podávaný hydroxokobalamín počas 4 týždňov v dávke 300 mg/kg, pozorovaná fibróza pečene. Platnosť tohto zistenia pre ľudí je nepravdepodobná, pretože sa nepozorovalo v krátkodobých štúdiách vykonávaných s hydroxokobalamínom.

Pri dávkach 150 mg/kg a viac podávaných každodenne počas organogenézy sa pozorovala u potkanov a králikov vývojová toxicita vrátane teratogenity. Dávka 150 mg/kg zodpovedá približne maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na plodnosť mužov a žien, ani o účinkoch na peri- a postnatálny vývoj. Pre hydroxokobalamín sa nevyhodnocoval karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Fyzikálna inkompatibilita (vytváranie pevných častíc) sa pozorovala pri zmiešaní hydroxokobalamínového rekonštituovaného roztoku s nasledujúcimi liekmi: diazepam, dobutamín, dopamín, fentanyl, nitroglycerín, pentobarbital, fenytoín sodný, propofol a tiopental.

Chemická inkompatibilita sa pozorovala pri zmiešaní hydroxokobalamínového rekonštituovaného roztoku s nasledujúcimi liekmi: epinefrín, lidokaín hydrochlorid, adenozín, atropín, midazolam, ketamín, sukcinylcholín chlorid, amiodaron hydrochlorid, bikarbonát sodný, tiosíran sodný, dusitan sodný a bola hlásená s kyselinou askorbovou.
Z tohto dôvodu sa tieto ani iné lieky nesmú podávať súčasne v tej istej intravenóznej linke ako hydroxokobalamín.

Súčasné podávanie hydroxokobalamínu a krvných produktov (celá krv, komprimované erytrocyty, trombocytový koncentrát a čerstvá zmrazená plazma) pomocou tej istej intravenóznej linky sa neodporúča.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Na účely ambulantného použitia sa Cyanokit môže krátkodobo vystaviť teplotným zmenám pri obvyklej preprave (15 dní vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 40 °C), preprave v púšti (4 dni vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 60 °C) a cyklom zmrazovania/rozmrazovania (15 dní vystavený teplotám v rozsahu -20 °C až 40 °C). Ak sa prekročia tieto dočasné podmienky, produkt sa má zlikvidovať.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku s chloridom sodným 9 mg/mL (0,9 %) bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote od 2 °C do 40 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ, tento však bežne nemá byť dlhší ako 6 hodín pri teplote 2 až 8 ºC.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená (sklo typu I) 250 mL injekčná liekovka uzavretá brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým uzáverom.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku zabalenú v lepenkovej škatuľke, jedno sterilné zariadenie na prečerpanie, jednu sterilnú intravenóznu infúznu súpravu a jeden sterilný krátky katéter na podávanie deťom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Každá injekčná liekovka sa musí rekonštituovať s 200 mL rozpúšťadla použitím dodávaného sterilného zariadenia na prečerpanie. Odporúčaným rozpúšťadlom je injekčný roztok chloridu sodného

9 mg/mL (0,9 %). Iba ak nie je k dispozícii injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), môže sa použiť aj laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Injekčná liekovka s Cyanokitom sa má kývať alebo prevracať aspoň 1 minútu, aby sa roztok premiešal. S injekčnou liekovkou sa nesmie trepať, pretože pretrepávanie môže spôsobiť spenenie obsahu, v dôsledku čoho by sa sťažila kontrola rekonštitúcie. Keďže rekonštituovaný roztok je tmavočervený roztok, môže sa stať, že niektoré nerozpustné častice nie je vidieť. Musí sa použiť súprava pre intravenóznu infúziu dodávaná v sade, ktorá obsahuje vhodný filter, a ktorá sa má predplniť rekonštituovaným roztokom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. november 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júl 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Alebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

Alebo

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓN

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 2,5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii so 100 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
Dve injekčné liekovky
Dve zariadenia na prečerpanie.
Jedna intravenózna infúzna súprava.
Jeden krátky katéter pre podanie deťom.

Táto súprava neobsahuje rozpúšťadlo.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si informácie o podmienkach uchovávania pri ambulantnom použití v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

LEPENKOVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 2,5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii so 100 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 2,5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii so 100 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok obsahujúci 2,5 g hydroxokobalamínu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

INFORMAČNÝ ŠTÍTOK PRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

„Pripojiť k lekárskemu záznamu pacienta:
Tomuto pacientovi bol podaný Cyanokit.
Cyanokit môže ovplyvňovať vyhodnocovanie popálenín (červené sfarbenie pokožky) a laboratórnych testov a môže spôsobiť vypnutie hemodialyzačných prístrojov (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku).“

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓN

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Injekčná liekovka obsahuje 5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii s 200 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka
Jedno zariadenie na prečerpanie.
Jedna intravenózna infúzna súprava.
Jeden krátky katéter pre podanie deťom.

Táto súprava neobsahuje rozpúšťadlo.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si informácie o podmienkach uchovávania pri ambulantnom použití v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

LEPENKOVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Injekčná liekovka obsahuje 5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii s 200 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyanokit 5 g prášok na infúzny roztok
Hydroxokobalamín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Injekčná liekovka obsahuje 5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii s 200 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok obsahujúci 5 g hydroxokobalamínu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

INFORMAČNÝ ŠTÍTOK PRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

„Pripojiť k lekárskemu záznamu pacienta:
Tomuto pacientovi bol podaný Cyanokit.
Cyanokit môže ovplyvňovať vyhodnocovanie popálenín (červené sfarbenie pokožky) a laboratórnych testov a môže spôsobiť vypnutie hemodialyzačných prístrojov (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku).“

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Cyanokit 2,5 g prášok na infúzny roztok
hydroxokobalamín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako sa použije tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Cyanokit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa použije Cyanokit
3. Ako používať Cyanokit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cyanokit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cyanokit a na čo sa používa

Cyanokit obsahuje liečivo hydroxokobalamín.
Cyanokit je protiliek na liečbu známej otravy kyanidom alebo pri podozrení na otravu kyanidom vo všetkých vekových skupinách.
Spolu s podaním Cyanokitu je potrebné uskutočniť primerané opatrenia proti iným otravám a podporné opatrenia.

Kyanid je prudko jedovatá látka. Otrava kyanidom môže byť spôsobená expozíciou dymu z domových a priemyselných požiarov, vdychovaním alebo požitím kyanidu alebo kontaktom pokožky s kyanidom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa použije Cyanokit

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi
- keď ste alergický na hydroxokobalamín alebo vitamín B_{12}. Budú to musieť zohľadniť predtým, ako vás budú liečiť Cyanokitom.
- že ste sa liečili Cyanokitom, ak potrebujete absolvovať nasledovné:
  - krvné alebo močové testy. Cyanokit môže pozmeniť výsledky týchto testov.
  - vyhodnotenie popáleniny. Cyanokit môže narušať toto vyhodnotenie, pretože spôsobuje červené sfarbenie pokožky.
  - hemodialýzu. Cyanokit môže viesť k vypnutiu hemodialyzačných prístrojov, kým sa neeliminuje z krvi (najmenej 5,5 až 6,5 dňa).
  - sledovanie funkcie obličiek: Cyanokit môže viesť k zlyhaniu obličiek a kryštálom v moči.

Iné lieky a Cyanokit

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi.

Podrobné informácie pre vášho lekára alebo iných zdravotníckych pracovníkov ohľadne súbežného podávania Cyanokitu s inými liekmi sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa (pozri „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“).

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek je určený na núdzovú liečbu. Môže sa podávať počas tehotenstva a dojčenia.
Ak ste bola počas liečby Cyanokitom tehotná alebo si myslíte, že ste mohla byť tehotná, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
Váš lekár vám odporučí, aby ste po liečbe Cyanokitom nedojčili.

3. Ako používať Cyanokit

Váš lekár alebo zdravotnícky pracovník vám podá Cyanokit infúziou do žily. Môžete potrebovať dostať jednu alebo dve infúzie.

Prvú infúziu Cyanokitu dostanete v priebehu 15 minút. Počiatočná dávka pre dospelých je 5 g. Pre deti je to 70 mg/kg telesnej hmotnosti, až do maximálnej dávky 5 g. Ak potrebujete druhú infúziu, dostanete ju v priebehu 15 minút až 2 hodín. Závisí to od závažnosti otravy. Maximálna celková odporúčaná dávka pre dospelých je 10 g a pre deti je 140 mg/kg až do maximálnej dávky 10 g.

Podrobné pokyny pre vášho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka o príprave infúzie Cyanokitu a určení dávky sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa (pozri „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Dajú sa očakávať nasledujúce vedľajšie účinky (frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov):

Alergia (precitlivenosť)

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak máte počas liečby alebo po jej skončení nasledujúce príznaky:
- opuch okolo očí, opuch pier, jazyka, hrdla alebo rúk,
- problémy s dýchaním, zachrípnutie, problémy s rečou,
- sčervenanie pokožky, žihľavka (urtikária) alebo svrbenie.

Takéto vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú pozornosť.

Problémy so srdcom a krvným tlakom

- príznaky, ako je bolesť hlavy alebo závrat, keďže tieto môžu byť spôsobené zvýšením krvného tlaku. Toto zvýšenie krvného tlaku sa vyskytuje najmä na konci liečby a zvyčajne sa ustáli do niekoľkých hodín,
- nepravidelný srdcový rytmus,
- sčervenanie tváre (návalové).

U pacientov s otravou kyanidom sa pozoroval tiež znížený krvný tlak a zrýchlený srdcový rytmus.

Problémy s dýchaním a hruďou

- tekutina v hrudi (pleurálny výpotok),
- problémy s dýchaním,
- pocit zvierania v hrdle,

- sucho v hrdle,
- tlak v hrudi.

Problémy s obličkami a močom

- poškodenie obličiek ako je akútna porucha funkcie obličiek a kryštály v moči,
- červené sfarbenie moču.

U všetkých pacientov sa vyskytne tmavočervené sfarbenie moču, ktoré je obzvlášť výrazné počas prvých troch dní po podaní. Sfarbenie moču môže trvať až 35 dní po podaní Cyanokitu. Toto červené sfarbenie nemá žiadne iné dôsledky pre vaše telo.

Problémy so zažívacím a tráviacim traktom (zažívacie problémy)

- žalúdočná nevoľnosť,
- tráviace ťažkosti,
- hnačka,
- napínanie na vracanie (nevoľnosť),
- vracanie,
- problémy s prehĺtaním.

Problémy s očami

- opuch, podráždenie, sčervenanie.

Kožné reakcie

- u väčšiny pacientov sa vyskytne prechodné červené sfarbenie kože a slizníc, ktoré môže trvať až 15 dní po podaní Cyanokitu.
- pľuzgierové poškodenia pokožky (pľuzgierové vyrážky). Tieto môžu trvať niekoľko týždňov a vyskytujú sa hlavne na tvári a krku,
- zápal v časti tela, do ktorej bola podaná infúzia lieku.

Ďalšie vedľajšie účinky

- nepokoj,
- problémy s pamäťou,
- závrat,
- bolesť hlavy,
- opuch členkov,
- zmeny výsledkov krvných testov pre niektoré biele krvinky (lymfocyty),
- sfarbenie plazmy, čo môže spôsobovať umelé zvýšenie alebo zníženie hodnôt niektorých laboratórnych parametrov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cyanokit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke, lepenkovej škatuľke a škatuli po {EXP}.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Na účely ambulantného použitia sa Cyanokit môže krátkodobo vystaviť teplotným zmenám pri
- obvyklej preprave (15 dní vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 40 °C),
- preprave v púšti (4 dni vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 60 °C) a
- cyklom zmrazovania/rozmrazovania (15 dní vystavený teplotám v rozsahu -20 °C až 40 °C).

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“ na konci tejto písomnej informácii pre používateľa.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cyanokit obsahuje

- Liečivo je hydroxokobalamín. Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii so 100 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

- Ďalšia zložka je kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Ako vyzerá Cyanokit a obsah balenia

Cyanokit prášok na infúzny roztok je tmavočervený kryštalický prášok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým uzáverom.

Každé balenie obsahuje dve injekčné liekovky (každá injekčná liekovka zabalená v jednej lepenkovej škatuľke), dve sterilné zariadenia na prečerpanie, jednu sterilnú intravenóznu infúznu súpravu a jeden sterilný krátky katéter na podávanie deťom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

Výrobca

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

Alebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

Alebo

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Francúzsko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Liečba otravy kyanidom musí zahŕňať bezodkladnú starostlivosť o priechodnosť dýchacích ciest, dostatočné okysličenie a hydratáciu, podporu kardiovaskulárneho systému a liečbu záchvatov. Podľa spôsobu expozície sa musia zvážiť dekontaminačné opatrenia.

Cyanokit nenahrádza kyslíkovú liečbu a nesmie preto zdržiavať zavedenie vyššie uvedených opatrení.

Prítomnosť a rozsah otravy kyanidom sú často spočiatku neznáme. Neexistuje žiadny bežne dostupný, rýchly test potvrdzujúci kyanid v krvi. Ak sa však plánuje zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi, odporúča sa odobrať krvnú vzorku pred začatím liečby Cyanokitom. Rozhodnutia o liečbe sa musia vykonať na základe klinickej anamnézy a/alebo známok a príznakov intoxikácie kyanidom. Ak existuje klinické podozrenie na otravu kyanidom, dôrazne sa odporúča bez zdržiavania podať Cyanokit

Príprava Cyanokitu

Každá injekčná liekovka sa musí rekonštituovať **so 100 mL rozpúšťadla** použitím dodávaného sterilného zariadenia na prečerpanie. Odporúčaným rozpúšťadlom je **injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %).** Iba ak nie je k dispozícii injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), môže sa použiť aj laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Injekčná liekovka s Cyanokitom sa má kývať alebo prevracať aspoň 30 sekúnd, aby sa roztok premiešal. S injekčnou liekovkou sa nesmie trepať, pretože pretrepávanie môže spôsobiť spenenie obsahu, v dôsledku čoho by sa sťažila kontrola rekonštitúcie. Keďže rekonštituovaný roztok je tmavočervený roztok, môže sa stať, že niektoré nerozpustné častice nie je vidieť. Musí sa použiť súprava pre intravenóznu infúziu dodávaná v sade, ktorá obsahuje vhodný filter, a ktorá sa má predplniť rekonštituovaným roztokom. Tento postup v prípade potreby zopakujte s druhou injekčnou liekovkou.

Dávkovanie

Počiatočná dávka
Dospelí: Počiatočná dávka Cyanokitu je 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrická populácia: Počiatočná dávka Cyanokitu u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Telesná hmotnosť							

v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počiatočná dávka v g v mL	 0,35 14	 0,70 28	 1,40 56	 2,10 84	 2,80 112	 3,50 140	 4,20 168

Následná dávka
V závislosti od závažnosti otravy a klinickej odpovede sa môže podať druhá dávka.

Dospelí: Následná dávka Cyanokitu je 5 g (2 x 100 mL).

Pediatrická populácia: Následná dávka Cyanokitu u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Maximálna dávka

Dospelí: Maximálna celková odporúčaná dávka je 10 g.

Pediatrická populácia: Maximálna celková odporúčaná dávka u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 140 mg/kg a neprekračuje 10 g.

Poškodenie obličiek a pečene

U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Počiatočná dávka Cyanokitu sa podáva ako intravenózna infúzia počas 15 minút.

Rýchlosť intravenóznej infúzie druhej dávky je od 15 minút (pre mimoriadne nestabilných pacientov) do 2 hodín, podľa stavu pacienta.

Súčasné podávanie Cyanokitu a iných liekov

Cyanokit sa nesmie miešať s inými rozpúšťadlami ako je injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %) alebo laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Keďže s viacerými liekmi, ktoré sa často používajú pri resuscitácii, sa pozorovali fyzikálne a chemické inkompatibility, tieto, ako ani iné lieky sa nesmú podávať súčasne v tej istej intravenóznej linke ako hydroxokobalamín.

Pri súčasnom podávaní krvných produktov (celej krvi, komprimovaných erytrocytov, trombocytového koncentrátu a čerstvej zmrazenej plazmy) a hydroxokobalamínu sa odporúča použiť samostatné intravenózne linky (najlepšie na kontralaterálnych končatinách).

Kombinácia s iným kyanidovým protiliekom: Chemická inkompatibilita sa pozorovala s tiosíranom sodným a dusitanom sodným. Pri rozhodnutí podať iný kyanidový protiliek spolu s Cyanokitom sa nesmú tieto lieky podávať súbežne v tej istej intravenóznej linke.

Stabilita rekonštituovaného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku s chloridom sodným 9 mg/mL (0,9 %) bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote od 2 °C do 40 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ, tento však bežne nemá byť dlhší ako 6 hodín pri teplote 2 až 8ºC.

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Cyanokit 5 g prášok na infúzny roztok
hydroxokobalamín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako sa použije tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Cyanokit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa použije Cyanokit
3. Ako používať Cyanokit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cyanokit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cyanokit a na čo sa používa

Cyanokit obsahuje liečivo hydroxokobalamín.
Cyanokit je protiliek na liečbu známej otravy kyanidom alebo pri podozrení na otravu kyanidom vo všetkých vekových skupinách.
Spolu s podaním Cyanokitu je potrebné uskutočniť primerané opatrenia proti iným otravám a podporné opatrenia.

Kyanid je prudko jedovatá látka. Otrava kyanidom môže byť spôsobená expozíciou dymu z domových a priemyselných požiarov, vdychovaním alebo požitím kyanidu alebo kontaktom pokožky s kyanidom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa použije Cyanokit

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi
- keď ste alergický na hydroxokobalamín alebo vitamín B_{12}. Budú to musieť zohľadniť predtým, ako vás budú liečiť Cyanokitom.
- že ste sa liečili Cyanokitom, ak potrebujete absolvovať nasledovné:
  - krvné alebo močové testy. Cyanokit môže pozmeniť výsledky týchto testov.
  - vyhodnotenie popáleniny. Cyanokit môže narušať toto vyhodnotenie, pretože spôsobuje červené sfarbenie pokožky.
  - hemodialýzu. Cyanokit môže viesť k vypnutiu hemodialyzačných prístrojov, kým sa neeliminuje z krvi (najmenej 5,5 až 6,5 dňa).
  - sledovanie funkcie obličiek: Cyanokit môže viesť k zlyhaniu obličiek a kryštálom v moči.

Iné lieky a Cyanokit

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi.

Podrobné informácie pre vášho lekára alebo iných zdravotníckych pracovníkov ohľadne súbežného podávania Cyanokitu s inými liekmi sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa (pozri „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“).

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek je určený na núdzovú liečbu. Môže sa podávať počas tehotenstva a dojčenia.
Ak ste bola počas liečby Cyanokitom tehotná alebo si myslíte, že ste mohla byť tehotná, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
Váš lekár vám odporučí, aby ste po liečbe Cyanokitom nedojčili.

3. Ako používať Cyanokit

Váš lekár alebo zdravotnícky pracovník vám podá Cyanokit infúziou do žily. Môžete potrebovať dostať jednu alebo dve infúzie.

Prvú infúziu Cyanokitu dostanete v priebehu 15 minút. Počiatočná dávka pre dospelých je 5 g. Pre deti je to 70 mg/kg telesnej hmotnosti, až do maximálnej dávky 5 g. Ak potrebujete druhú infúziu, dostanete ju v priebehu 15 minút až 2 hodín. Závisí to od závažnosti otravy. Maximálna celková odporúčaná dávka pre dospelých je 10 g a pre deti je 140 mg/kg až do maximálnej dávky 10 g.

Podrobné pokyny pre vášho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka o príprave infúzie Cyanokitu a určení dávky sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa (pozri „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Dajú sa očakávať nasledujúce vedľajšie účinky (frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov):

Alergia (precitlivenosť)

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak máte počas liečby alebo po jej skončení nasledujúce príznaky:
- opuch okolo očí, opuch pier, jazyka, hrdla alebo rúk,
- problémy s dýchaním, zachrípnutie, problémy s rečou,
- sčervenanie pokožky, žihľavka (urtikária) alebo svrbenie.

Takéto vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú pozornosť.

Problémy so srdcom a krvným tlakom

- príznaky, ako je bolesť hlavy alebo závrat, keďže tieto môžu byť spôsobené zvýšením krvného tlaku. Toto zvýšenie krvného tlaku sa vyskytuje najmä na konci liečby a zvyčajne sa ustáli do niekoľkých hodín,
- nepravidelný srdcový rytmus,
- sčervenanie tváre (návalové).

U pacientov s otravou kyanidom sa pozoroval tiež znížený krvný tlak a zrýchlený srdcový rytmus.

Problémy s dýchaním a hruďou

- tekutina v hrudi (pleurálny výpotok),
- problémy s dýchaním,
- pocit zvierania v hrdle,

- sucho v hrdle,
- tlak v hrudi.

Problémy s obličkami a močom

- poškodenie obličiek ako je akútna porucha funkcie obličiek a kryštály v moči,
- červené sfarbenie moču.

U všetkých pacientov sa vyskytne tmavočervené sfarbenie moču, ktoré je obzvlášť výrazné počas prvých troch dní po podaní. Sfarbenie moču môže trvať až 35 dní po podaní Cyanokitu. Toto červené sfarbenie nemá žiadne iné dôsledky pre vaše telo.

Problémy so zažívacím a tráviacim traktom (zažívacie problémy)

- žalúdočná nevoľnosť,
- tráviace ťažkosti,
- hnačka,
- napínanie na vracanie (nevoľnosť),
- vracanie,
- problémy s prehĺtaním.

Problémy s očami

- opuch, podráždenie, sčervenanie.

Kožné reakcie

- u väčšiny pacientov sa vyskytne prechodné červené sfarbenie kože a slizníc, ktoré môže trvať až 15 dní po podaní Cyanokitu.
- pľuzgierové poškodenia pokožky (pľuzgierové vyrážky). Tieto môžu trvať niekoľko týždňov a vyskytujú sa hlavne na tvári a krku,
- zápal v časti tela, do ktorej bola podaná infúzia lieku.

Ďalšie vedľajšie účinky

- nepokoj,
- problémy s pamäťou,
- závrat,
- bolesť hlavy,
- opuch členkov,
- zmeny výsledkov krvných testov pre niektoré biele krvinky (lymfocyty),
- sfarbenie plazmy, čo môže spôsobovať umelé zvýšenie alebo zníženie hodnôt niektorých laboratórnych parametrov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cyanokit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke, lepenkovej škatuľke a škatuli po {EXP}.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Na účely ambulantného použitia sa Cyanokit môže krátkodobo vystaviť teplotným zmenám pri
- obvyklej preprave (15 dní vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 40 °C),
- preprave v púšti (4 dni vystavený teplotám v rozsahu 5 °C až 60 °C) a
- cyklom zmrazovania/rozmrazovania (15 dní vystavený teplotám v rozsahu -20 °C až 40 °C).

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť „Pokyny na zaobchádzanie s liekom“ na konci tejto písomnej informácii pre používateľa.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cyanokit obsahuje

- Liečivo je hydroxokobalamín. Injekčná liekovka obsahuje 5 g hydroxokobalamínu. Po rekonštitúcii s 200 mL rozpúšťadla obsahuje jeden mL rekonštituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalamínu.

- Ďalšia zložka je kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Ako vyzerá Cyanokit a obsah balenia

Cyanokit prášok na infúzny roztok je tmavočervený kryštalický prášok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým uzáverom.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku zabalenú v lepenkovej škatuľke, jedno sterilné zariadenie na prečerpanie, jednu sterilnú intravenóznu infúznu súpravu a jeden sterilný krátky katéter na podávanie deťom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

Výrobca

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

Alebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgicko

Alebo

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Francúzsko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Liečba otravy kyanidom musí zahŕňať bezodkladnú starostlivosť o priechodnosť dýchacích ciest, dostatočné okysličenie a hydratáciu, podporu kardiovaskulárneho systému a liečbu záchvatov. Podľa spôsobu expozície sa musia zvážiť dekontaminačné opatrenia.

Cyanokit nenahrádza kyslíkovú liečbu a nesmie preto zdržiavať zavedenie vyššie uvedených opatrení.

Prítomnosť a rozsah otravy kyanidom sú často spočiatku neznáme. Neexistuje žiadny bežne dostupný, rýchly test potvrdzujúci kyanid v krvi. Ak sa však plánuje zisťovanie koncentrácie kyanidu v krvi, odporúča sa odobrať krvnú vzorku pred začatím liečby Cyanokitom. Rozhodnutia o liečbe sa musia vykonať na základe klinickej anamnézy a/alebo známok a príznakov intoxikácie kyanidom. Ak existuje klinické podozrenie na otravu kyanidom, dôrazne sa odporúča bez zdržiavania podať Cyanokit

Príprava Cyanokitu

Injekčná liekovka sa musí rekonštituovať **s 200 mL rozpúšťadla** použitím dodávaného sterilného zariadenia na prečerpanie. Odporúčaným rozpúšťadlom je **injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %).** Iba ak nie je k dispozícii injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), môže sa použiť aj laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Injekčná liekovka s Cyanokitom sa má kývať alebo prevracať aspoň 1 minútu, aby sa roztok premiešal. S injekčnou liekovkou sa nesmie trepať, pretože pretrepávanie môže spôsobiť spenenie obsahu, v dôsledku čoho by sa sťažila kontrola rekonštitúcie. Keďže rekonštituovaný roztok je tmavočervený roztok, môže sa stať, že niektoré nerozpustné častice nie je vidieť. Musí sa použiť súprava pre intravenóznu infúziu dodávaná v sade, ktorá obsahuje vhodný filter, a ktorá sa má predplniť rekonštituovaným roztokom.

Dávkovanie

Počiatočná dávka
Dospelí: Počiatočná dávka Cyanokitu je 5 g (200 mL, celkový objem rekonštituovaného roztoku).

Pediatrická populácia: Počiatočná dávka Cyanokitu u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Telesná hmotnosť v kg	5	10	20	30	40	50	60

Počiatočná dávka v g v mL	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Následná dávka
V závislosti od závažnosti otravy a klinickej odpovede sa môže podať druhá dávka.

Dospelí: Následná dávka Cyanokitu je 5 g (200 mL, celkový objem rekonštituovaného roztoku).

Pediatrická populácia: Následná dávka Cyanokitu u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 70 mg/kg telesnej hmotnosti a neprekračuje 5 g.

Maximálna dávka

Dospelí: Maximálna celková odporúčaná dávka je 10 g.

Pediatrická populácia: Maximálna celková odporúčaná dávka u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) je 140 mg/kg a neprekračuje 10 g.

Poškodenie obličiek a pečene

U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Počiatočná dávka Cyanokitu sa podáva ako intravenózna infúzia počas 15 minút.

Rýchlosť intravenóznej infúzie druhej dávky je od 15 minút (pre mimoriadne nestabilných pacientov) do 2 hodín, podľa stavu pacienta.

Súčasné podávanie Cyanokitu a iných liekov

Cyanokit sa nesmie miešať s inými rozpúšťadlami ako je injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %) alebo laktátový Ringerov roztok alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/mL (5 %).

Keďže s viacerými liekmi, ktoré sa často používajú pri resuscitácii, sa pozorovali fyzikálne a chemické inkompatibility, tieto, ako ani iné lieky sa nesmú podávať súčasne v tej istej intravenóznej linke ako hydroxokobalamín.

Pri súčasnom podávaní krvných produktov (celej krvi, komprimovaných erytrocytov, trombocytového koncentrátu a čerstvej zmrazenej plazmy) a hydroxokobalamínu sa odporúča použiť samostatné intravenózne linky (najlepšie na kontralaterálnych končatinách).

Kombinácia s iným kyanidovým protiliekom: Chemická inkompatibilita sa pozorovala s tiosíranom sodným a dusitanom sodným. Pri rozhodnutí podať iný kyanidový protiliek spolu s Cyanokitom sa nesmú tieto lieky podávať súbežne v tej istej intravenóznej linke.

Stabilita rekonštituovaného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku s chloridom sodným 9 mg/mL (0,9 %) bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote od 2 °C do 40 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ, tento však bežne nemá byť dlhší ako 6 hodín pri teplote 2 až 8ºC.