

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cyanokit 2,5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina.

Po rekonstituciji s 100 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Temno rdeč kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje znane zastrupitve s cianidom ali v primeru suma zastrupitve s cianidom za vse starostne skupine.

Zdravilo Cyanokit je treba uporabiti skupaj z ustrezno dekontaminacijo in podpornimi ukrepi (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek

Odrasli: Začetni odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je začetni odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Telesna masa v kg	5	10	20	30	40	50	60
Začetni odmerek 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

Naslednji odmerek

Glede na stopnjo zastrupitve in klinični odziv (glejte poglavje 4.4) lahko dajete naslednji odmerek.

Odrasli: Naslednji odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je naslednji odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Največji odmerek

Odrasli: Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g.

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je največji skupni priporočen odmerek 140 mg/kg, vendar ne sme preseči 10 g.

Okvara ledvic in jeter

Čeprav varnosti in učinkovitosti hidroksokobalamina pri bolnikih z okvarami ledvic in jeter niso raziskovali, se zdravilo Cyanokit uporablja samo kot nujno zdravljenje pri akutnih, smrtno nevarnih primerih, pri teh bolnikih pa prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Začetni odmerek zdravila Cyanokit se daje v obliki 15-minutne intravenske infuzije.

Razpon hitrosti intravenske infuzije za drugi odmerek je od 15 minut (za izjemno nestabilne bolnike) do 2 uri, kar je odvisno od bolnikovega stanja.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Jih ni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju zastrupitve s cianidom je treba takoj poskrbeti za prehodnost dihalnih poti, ustrezno oksigenacijo in hidracijo, kardiovaskularno podporo in obravnavanje epileptičnih napadov. Glede na pot izpostavitve je treba poskrbeti tudi za dekontaminacijske ukrepe.

Zdravilo Cyanokit ni nadomestek za zdravljenje s kisikom in zaradi njegove uporabe se ne sme odlašati z zgoraj navedenimi ukrepi.

Zastrupitev s cianidom je pogosto sprva neopažena, njena stopnja pa neznana. Splošno dostopnega, hitrega potrditvenega krvnega testa za zastrupitev s cianidom ni. Odločitve o zdravljenju morajo temeljiti na klinični anamnezi in/ali znakih in simptomih intoksikacije s cianidom.

Zastrupitev s cianidom je lahko posledica izpostavljenosti dimu pri požaru v zaprtem prostoru, vdihavanja, zaužitja ali izpostavljenosti prek kože. Med viri zastrupitve s cianidom so vodikov cianid in njegove soli, cianogeni, vključno s cianogenimi rastlinami, alifatskimi nitrili ali dolgotrajno izpostavljenostjo natrijevemu nitroprusidu.

Znaki in simptomi zastrupitve s cianidom

Med pogostimi znaki in simptomi zastrupitve s cianidom so: navzea, bruhanje, glavobol, sprememba duševnega stanja (npr. zmedenost, dezorientiranost), tiščanje v prsnem košu, dispneja, tahipneja ali hiperpneja (zgodaj), bradipneja ali apneja (pozno), hipertenzija (zgodaj) ali hipotenzija (pozno), kardiovaskularni kolaps, epileptični napadi ali koma, midriaza in koncentracija laktata v plazmi > 8 mmol/l.

Pri nesrečah z več žrtvami, kot so teroristični napadi ali kemijske nesreče, so lahko simptomi panike, vključno s tahipnejo in bruhanjem, podobni zgodnjim znakom zastrupitve s cianidom. Spremenjeno duševno stanje (zmedenost in dezorientiranost) in/ali midriaza kažeta na resnično zastrupitev s cianidom.

Vdihavanje dima

Ni nujno, da so vse žrtve vdihavanja dima zastrupljene s cianidom, vendar opekline, poškodbe in izpostavljenost drugim strupenim snovem lahko poslabšajo klinično sliko. Pred uporabo zdravila Cyanokit je priporočeno pri prizadetih osebah preveriti naslednje:

- izpostavljenost dimu zaradi požara v zaprtem prostoru;
- prisotnost saj okrog ust, nosa in/ali orofarinksa;
- spremenjeno duševno stanje.

V teh okoliščinah hipotenzija in/ali koncentracija laktata v plazmi ≥ 10 mmol/l (ta vrednost je večja od tiste, ki je navedena med znaki in simptomi, ker ogljikov monoksid prispeva k laktacidemiji) močno kažeta na zastrupitev s cianidom. Če so prisotni zgoraj navedeni znaki, se zdravljenja z zdravilom Cyanokit ne sme odlašati zaradi določanja koncentracije laktata v plazmi.

Preobčutljivostne reakcije

Znano preobčutljivost za hidroksokobalamin ali vitamin B₁₂ je treba upoštevati pri oceni koristi in tveganja pred uporabo zdravila Cyanokit, saj pri bolnikih, ki prejmejo hidroksokobalamin, lahko pride do preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Bolezni ledvic

V urinu zdravih prostovoljcev, ki so dobili hidroksokobalamin, so opazili oksalatne kristale. Pri bolnikih, zdravljenih s hidroksokobalaminom po znani zastrupitvi s cianidom ali sumu na njo so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic z akutno tubularno nekrozo, okvaro ledvic in prisotnostjo kristalov kalcijevega oksalata v urinu. V nekaterih primerih je bila za okrevanje potrebna hemodializa (glejte poglavje 4.8).

Zato je zaradi previdnosti potrebno po dajanju zdravila Cyanokit redno spremljanje delovanja ledvic (vključno z dušikom sečnine v krvi in kreatininom v serumu) do 7 dni po uvedbi zdravila.

Zvišanje krvnega tlaka

Pri bolnikih, ki prejemajo hidroksokobalamin, lahko pride do prehodnega, na splošno asimptomatičnega zvišanja krvnega tlaka. Največje zvišanje krvnega tlaka so opazili proti koncu infundiranja (glejte poglavje 4.8).

Učinki na preizkus cianida v krvi

Hidroksokobalamin zniža koncentracijo cianida v krvi. Določanje koncentracije cianida v krvi ni nujno in se zaradi njega ne sme odlašati z zdravljenjem s hidroksokobalaminom, vendar je lahko koristno za dokumentiranje zastrupitve s cianidom. Če se načrtuje določanje ravni cianida v krvi, je priporočeno odvzeti vzorec krvi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyanokit.

Motenje ocenjevanja stopnje opeklin

Hidroksokobalamin je temno rdeč, zato lahko povzroči rdeče obarvanje kože in moti ocenjevanje stopnje opeklin. Vendar so za opekline zelo značilne kožne lezije, edem in bolečina.

Motenje laboratorijskih preiskav

Hidroksokobalamin je temno rdeč, zato lahko moti določanje laboratorijskih parametrov (npr. parametrov klinične kemije, hematologije, koagulacije in urina). Preskusi *in vitro* kažejo, da sta stopnja in trajanje motenja odvisna od številnih dejavnikov, kot so odmerek hidroksokobalamina, analit, koncentracija analita, metodologija, analizator, koncentracije kobalaminov-(III), vključno s cianokobalaminom, ter delno od časa med odvzemom vzorca in meritvijo.

Na podlagi študij *in vitro* in farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri zdravih prostovoljcih, naslednja preglednica opisuje interference laboratorijskih testov, ki jih lahko opazimo po 5-gramskem odmerku hidroksokobalamina. Pričakovati je, da bo motenje po 10-gramskem odmerku trajalo do dodatnih 24 ur. Stopnja in trajanje motenja pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, se lahko razlikujeta glede na stopnjo intoksikacije. Rezultati se pri različnih analizatorjih lahko precej razlikujejo, zato je pri poročanju in interpretaciji laboratorijskih rezultatov potrebna previdnost.

Opažene motnje hidroksokobalamina pri laboratorijskih preiskavah *in vitro*

Laboratorijski parameter	Motnja ni opažena	Umetno zvišan*	Umetno znižan*	Nepredvidljiv***	Trajanje motnje po 5-gramskem odmerku
Klinična kemija	Kalcij Natrij Kalij Klorid Sečnina Gamaglutamil-transferaza (GGT)	Kreatinin Skupni in konjugirani bilirubin** Trigliceridi Holesterol Skupne beljakovine Glukoza Albumin Alkalna fosfataza	Alanin-aminotransferaza (ALT) Amilaza	Fosfat Sečna kislina Aspartat-aminotransferaza (AST) Kreatin-kinaza (CK) Kreatin-kinaza izoenzim MB (CKMB) Laktat-dehidrogenaza (LDH)	24 ur, razen pri bilirubinu (do 4 dni)
Hematologija	Eritrociti Hematokrit Povprečni volumen eritrocitov (MCV) Levkociti Limfociti Monociti Eozinofilci Nevtrofilci Trombociti	Hemoglobin (Hb) Povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (MCH) Povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih (MCHC)			12–16 ur
Koagulacija				Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT) Protrombinski čas (PT) Quickov test ali INR	24 ur

* $\geq 10\%$ motnje, opažene pri vsaj enem analizatorju.

** Umetno znižan z diazo metodo.

*** Nekonsistentni rezultati.

Uporabljeni analizatorji: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM/Architect (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA[®] Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics).

Hidroksokobalamin lahko moti vse urinske kolorimetrične parametre. Učinki na te teste navadno trajajo 48 ur po 5-gramskem odmerku, vendar lahko vztrajajo daljše obdobje. Pri interpretaciji urinskih kolorimetričnih testov je potrebna previdnost, dokler je prisotna kromaturija.

Motnje delovanja hemodialize

Zaradi svoje temno rdeče barve lahko hidroksokobalamin povzroči, da se aparature za hemodializo izklopijo zaradi napačne zaznave „iztekanja krvi“. To je treba upoštevati preden začnemo z hemodializo pri bolnikih, ki se zdravijo s hidroksokobalaminom.

Uporaba z drugimi antidoti za cianid

Varnost sočasne uporabe drugih antidotov proti cianidu in zdravila Cyanokit ni ugotovljena (glejte poglavje 6.2). Pri odločitvi za uporabo drugega antidota proti cianidu skupaj z zdravilom Cyanokit, se ta zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji (glejte poglavje 6.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale teratogene učinke po dnevni izpostavljenosti ves čas trajanja organogeneze (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi hidroksokobalamina pri nosečnicah in možno tveganje za ljudi ni znano.

Vendar pa se ob upoštevanju naslednjega:

- uporabljeni ne bosta več kot dve injekciji hidroksokobalamina,
 - morebitnega smrtno nevarnega stanja,
 - pomanjkanja alternativnih zdravljenj,
- hidroksokobalamin lahko da nosečnici.

V primeru znane nosečnosti v času zdravljenja z zdravilom Cyanokit ali v primeru, da postane nosečnost znana po zdravljenju z zdravilom Cyanokit, mora zdravstveno osebje o izpostavljenosti med nosečnostjo takoj poročati imetniku dovoljenja za promet in/ali zdravstveni agenciji in skrbno spremljati nosečnost in njen izid.

Dojenje

Ker se hidroksokobalamin uporablja v potencialno smrtno nevarnih primerih, dojenje ni kontraindikacija za njegovo uporabo. Ker ni na voljo podatkov pri dojenih otrocih, se po uporabi zdravila Cyanokit priporoča prekinitve dojenja.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah so hidroksokobalaminu izpostavili skupaj 347 oseb. Med temi 347 osebami je pri 245 bolnikih v času uporabe hidroksokobalamina obstajal sum na izpostavljenost cianidu. Preostalih 102 oseb je bilo zdravih prostovoljcev, ki v času uporabe hidroksokobalamina niso bili izpostavljeni cianidu.

Seznam neželenih učinkov

Pri uporabi zdravila Cyanokit so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Vendar pa zaradi omejenih podatkov, ki so na voljo, ni mogoče dati ocene pogostnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zmanjšanje odstotka limfocitov.

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, vključno z angionevrotičnim edemom, kožnim izpuščajem, urtikarijo in pruritusom.

Psihiatrične motnje

Nemir.

Bolezni živčevja

Motnje spomina; omotica.

Očesne bolezni

Otekanje, iritacija, rdečica.

Srčne bolezni

Ventrikularne ekstrasistole. Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, so opazili pospešen srčni utrip.

Žilne bolezni

Prehodno zvišanje krvnega tlaka, ki se navadno vrne na izhodiščno vrednost v nekaj urah; vročinski obliv. Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, so opazili znižanje krvnega tlaka.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Plevralni izliv, dispneja, stiskanje v grlu, suho grlo, neprijeten občutek v prsnem košu.

Bolezni prebavil

Neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija, diareja, bruhanje, navzea, disfagija.

Bolezni kože in podkožja

Reverzibilno rdeče obarvanje kože in sluznic: pri večini bolnikov se pojavi v do 15 dneh po dajanju zdravila Cyanokit.

Pustulozni izpuščaji, ki lahko trajajo več tednov, predvsem na obrazu in vratu.

Bolezni sečil

- Akutna odpoved ledvic z akutno tubularno nekrozo, okvaro ledvic in prisotnostjo kristalov kalcijevega oksalata v urinu (glejte poglavje 4.4).
- Kromaturija: pri vseh bolnikih se bo v prvih treh dneh po uporabi pojavilo znatno temno rdeče obarvanje urina. Obarvanje urina lahko traja do 35 dni po uporabi zdravila Cyanokit (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Glavobol; reakcije na mestu injiciranja; periferni edem.

Preiskave

Zdravilo Cyanokit lahko povzroči rdeče obarvanje plazme, ki lahko umetno zviša ali zniža ravni nekaterih laboratorijskih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Omejeni podatki pri otrocih (0 do 18 let starosti), zdravljenih s hidroksokobalaminom, niso pokazali razlike v varnostnem profilu hidroksokobalamina med odraslimi in otroci.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerke do 15 g so aplicirali brez specifičnih neželenih učinkov, odvisnih od odmerka. Če pride do prevelikega odmerjanja, je zdravljenje usmerjeno k obravnavanju simptomov. V takšnih okoliščinah je hemodializa lahko učinkovita, vendar je indicirana le pri pomembni toksičnosti, povezani s hidroksokobalaminom. Vendar pa lahko hidroksokobalamin zaradi svoje temno rdeče barve moti delovanje aparatov za hemodializo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidoti, oznaka ATC: V03AB33

Mehanizem delovanja

Delovanje hidroksokobalamina pri zdravljenju zastrupitve s cianidom temelji na njegovi zmožnosti močne vezave cianidnih ionov. Vsaka molekula hidroksokobalamina lahko veže en cianidni ion ob substituciji hidroksoliganda, ki je vezan na trivalentni kobaltov ion, pri čemer nastane cianokobalamin. Cianokobalamin je stabilna, netoksična spojina, ki se izloča z urinom.

Učinkovitost

Zaradi etičnih razlogov nadzorovane študije učinkovitosti pri človeku niso bile opravljene.

- Farmakologija pri živalih

Učinkovitost hidroksokobalamina so ugotavljali v nadzorovani študiji na odraslih psih, zastrupljenih s cianidom. Zastrupili so jih z intravenskim odmerjanjem smrtnega odmerka kalijevega cianida. Nato so jim v 7,5 minutah intravensko dali 9 mg/ml natrijevega klorida, 75 mg/kg hidroksokobalamina ali 150 mg/kg hidroksokobalamina. Odmerek 75 mg/kg približno ustreza odmerku 5 g hidroksokobalamina pri človeku, 150 mg/kg pa 10 g hidroksokobalamina, ne le na podlagi telesne mase, ampak tudi na podlagi vrednosti C_{max} [skupni kobalamini-(III), glejte poglavje 5.2].

Preživetje po 4 urah in po 14 dnevih je bilo pri skupinah, ki so prejemale odmerke 75 mg/kg hidroksokobalamina in 150 mg/kg hidroksokobalamina, pomembno večje kot pri psih, ki so prejeli samo 9 mg/ml natrijevega klorida:

Preživetje psov, zastrupljenih s cianidom

Parameter	Zdravljenje		
	Natrijev klorid 9 mg/ml (N=17)	Hidroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Preživetje po 4 urah, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Preživetje po 14 dneh, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatološke preiskave so pokazale možganske lezije, značilne za hipoksijo, ki jo povzroča cianid. Pogostnost možganskih lezij je bila pri psih, ki so prejeli 150 mg/kg hidroksokobalamina, znatno manjša kot pri psih, ki so prejeli 75 mg/kg hidroksokobalamina ali 9 mg/ml natrijevega klorida.

Pri živalih, ki so prejemale hidroksokobalamin, je po zastrupitvi s cianidom k boljšemu izidu verjetno prispevalo hitro in popolno izboljšanje hemodinamike, s tem pa tudi vrednosti plinov v krvi, pH in laktata. Hidroksokobalamin je ob koncu infundiranja zmanjšal celotno koncentracijo cianida v krvi s približno 120 nmol/ml na 30–40 nmol/ml, pri psih, ki so prejeli samo 9 mg/ml natrijevega klorida, pa je koncentracijo zmanjšal na 70 nmol/ml.

- Bolniki, zastrupljeni s cianidom

V kliničnih študijah učinkovitosti hidroksokobalamina kot antidota je sodelovalo skupaj 245 bolnikov z znano zastrupitvijo s cianidom ali sumom nanjo. Pri 213 bolnikih, pri katerih je izid bil znan, je bilo preživetje 58-odstotno. Od 89 bolnikov, ki so umrli, so jih 63 našli v stanju srčnega zastoja, kar kaže na to, da je veliko teh bolnikov skoraj zagotovo že imelo nepopravljive možganske poškodbe pred uporabo hidroksokobalamina. Od 144 bolnikov, za katere je izid znan in ki niso imeli srčnega zastoja, jih je preživel 118 (82%). Od 34 bolnikov, pri katerih so bile koncentracije cianida nad pragom smrtnega odmerka ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), jih je po zdravljenju s hidroksokobalaminom preživel 21 (62 %). Pri 17 od 21 bolnikov (81%), ki so imeli po izpostavljenosti cianidu nizek krvni tlak (sistolični krvni tlak > 0 in ≤ 90 mmHg), je bila na splošno uporaba hidroksokobalamina povezana z normalizacijo krvnega tlaka (sistolični krvni tlak > 90 mmHg). Od bolnikov, pri katerih je bila ocena nevrološkega stanja po zdravljenju mogoča (96 od 171 bolnikov, ki so pred uporabo hidroksokobalamina imeli nevrološke simptome), je pri 51 bolnikih (53%), ki so prejeli hidroksokobalamin, prišlo do izboljšanja ali popolnega okrevanja.

- Starejši bolniki

V kliničnih študijah je hidroksokobalamin prejelo približno 50 bolnikov, starejših od 65 let, z znano zastrupitvijo s cianidom ali sumom nanjo. Na splošno je bila učinkovitost hidroksokobalamina pri teh bolnikih podobna učinkovitosti pri mlajših bolnikih.

- Pediatrična populacija

Dokumentacija učinkovitosti je na voljo za 54 pediatričnih bolnikov. Povprečna starost pediatričnih bolnikov je bila približno 6 let, povprečen odmerek hidroksokobalamina pa približno 120 mg/kg telesne mase. Stopnja preživetja, 41 %, je bila v veliki meri odvisna od klinične situacije. Od 20 pediatričnih bolnikov, ki niso imeli srčnega zastoja, jih je preživel 18 (90 %), med njimi 4 s posledicami. Na splošno je bila učinkovitost hidroksokobalamina pri pediatričnih bolnikih podobna učinkovitosti pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi zdravila Cyanokit pride do pomembne vezave na beljakovine v plazmi in pojava fizioloških spojin z majhno molsko maso, ki s substitucijo hidroksoliganda tvorijo različne komplekse kobalamina-(III). Nastali kobalamini-(III) z majhno molsko maso, vključno s hidroksokobalaminom, se imenujejo prosti kobalamini-(III). Števec prostih kobalaminov in

kobalaminov, vezanih na beljakovine, pa se imenuje skupni kobalamini-(III). Da bi ocenili izpostavljenost celotni količini vseh derivatov, so namesto farmakokinetike hidroksokobalamina raziskovali farmakokinetiko kobalaminov-(III), pri kateri so uporabili enoto koncentracije $\mu\text{g eq/ml}$ (tj. entiteto kobalamina-(III) brez specifičnega liganda).

Farmakokinetika po intravenski uporabi enkratnega odmerka 2,5 do 10 g zdravila Cyanokit pri zdravih prostovoljcih je bila odvisna od odmerka. Po 5-gramskem odmerku zdravila Cyanokit (priporočeni začetni odmerek) je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ prostih kobalaminov-(III) 113, skupnih kobalaminov-(III) pa 579 $\mu\text{g eq/ml}$. Podobno je bila po 10-gramskem odmerku zdravila Cyanokit povprečna vrednost $C_{\max}$ prostih kobalaminov-(III) 197, skupnih kobalaminov-(III) pa 995 $\mu\text{g eq/ml}$. Pri odmerkih 5 in 10 g je bil prevladujoč povprečni razpolovni čas prostih in skupnih kobalaminov-(III) približno 26 do 31 ur.

Povprečna skupna količina kobalaminov-(III), izločenih z urinom v 72-urnem obdobju zbiranja, je bila pri 5-gramskem odmerku zdravila Cyanokit približno 60%, pri 10-gramskem pa približno 50%. Izračunali so, da se z urinom skupno izloči vsaj 60 do 70% uporabljenega odmerka. Večina izločanja z urinom se pojavi v prvih 24 urah, vendar so rdeče obarvani urin opazili do 35 dni po intravenskem infundiranju.

Pri normalizaciji na telesno maso pri moških in ženskah ni bilo pomembnih razlik pri plazemskih in urinskih farmakokinetičnih parametrih prostih in skupnih kobalaminov-(III) po uporabi 5 g ali 10 g zdravila Cyanokit.

Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, je pričakovati, da bo hidroksokobalamin vezal cianid, pri čemer bo nastal cianokobalamin, ki se izloča z urinom. Na farmakokinetiko skupnih kobalaminov-(III) pri teh bolnikih lahko vpliva obremenitev telesa s cianidom, saj so poročali, da je razpolovni čas cianokobalamina 2- do 3-krat krajši kot razpolovni čas skupnih kobalaminov-(III) pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri anesteziranih kuncih je imel hidroksokobalamin hemodinamične učinke (zvišan povprečni arterijski krvni tlak in skupni periferni upor, zmanjšan srčni iztis), povezane z njegovo lastnostjo odstranjevanja dušikovega oksida.

Običajne študije toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so, da sta glavna ciljna organa jetra in ledvice. Vendar so te učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je večja od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na omejen pomen za klinično uporabo. Pri psih, ki so 4 tedne prejeli po 300 mg/kg hidroksokobalamina, so opazili predvsem fibrozo jeter. Ta ugotovitev najverjetneje ni pomembna za človeka, saj v kratkotrajnih študijah, opravljenih s hidroksokobalaminom, o njej niso poročali.

Pri podganah in kuncih so pri odmerkih 150 mg/kg in več, danih dnevno ves čas trajanja organogeneze, opazili toksičnost za razvoj, vključno s teratogenostjo. Odmerek 150 mg/kg približno ustreza največjemu priporočenemu odmerku za ljudi.

Podatkov o plodnosti pri samcih in samicah ter o peri- in postnatalnem razvoju ni. Kancerogenega potenciala hidroksokobalamina niso ocenjevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Fizikalno inkompatibilnost (nastanek delcev) so opazili pri mešanju rekonstituirane raztopine hidroksokobalamina in naslednjih zdravil: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanil, nitroglicerín, pentobarbital, natrijev fenitoin, propofol in tiopental.

Kemijsko inkompatibilnost so opazili pri mešanju rekonstituirane raztopine hidroksokobalamina in naslednjih zdravil: epinefrin, lidokainijev klorid, adenozin, atropin, midazolam, ketamin, suksinilholinijev klorid, amiodaronijev klorid, natrijev hidrojenkarbonat, natrijev tiosulfat, natrijev nitrit, o njej pa so poročali pri askorbinski kislini.

Zato se ta in druga zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji kot hidroksokobalamin.

Sočasna uporaba hidroksokobalamina in krvnih izdelkov (polne krvi, koncentrata eritrocitov, koncentrata trombocitov in sveže zamrznjene plazme) po isti intravenski liniji ni priporočena.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Pri ambulantni uporabi se lahko zdravilo Cyanokit krajši čas izpostavlja temperaturnim razlikam, ki nastanejo med običajnim transportom (15 dni temperaturam od 5 °C do 40 °C), med transportom v puščavi (4 dni temperaturam od 5 °C do 60 °C) in ciklom zamrzovanja/odmrzovanja (15 dni temperaturam od –20 °C do 40 °C). Zdravilo je treba pri prekoračitvi teh začasnih pogojev zavreči.

Raztopina, rekonstituirana z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ostane kemično in fizikalno stabilna 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik, ti pa normalno ne smejo biti daljši kot 6 ur pri 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250-mililitrska viala iz brezbarvnega stekla vrste II, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom.

V enem pakiranju sta po dve viali (vsaka viala je pakirana v kartonsko škatlo), dve sterilni napravi za prenos, en sterilni komplet za intravensko infundiranje in en sterilni kratek kateter za uporabo pri otrocih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

S priloženo sterilno napravo za prenos je treba vsako vialo rekonstituirati s 100 ml topila. Priporočeno topilo je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje. Če natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje ni na voljo, se lahko uporabi raztopina Ringerjevega laktata ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje.

Vialo z zdravilom Cyanokit je treba zibati ali obračati vsaj 30 sekund, da se raztopina premeša. Viale ne smete pretresati, ker se zaradi pretresanja lahko ustvari pena, zaradi česar se težje vidi, ali je rekonstitucija uspela. Rekonstituirana raztopina je temnordeča, zato morda nekateri netopni delci niso vidni. Uporabiti je treba priložen komplet za intravensko infundiranje, ker vsebuje ustrezen filter, komplet za intravensko infundiranje pa je treba napolniti z rekonstituirano raztopino. Po potrebi postopek ponovite z drugo vialo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/420/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. november 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Cyanokit 5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 5 g hidroksokobalamina.

Po rekonstituciji z 200 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Temno rdeč kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje znane zastrupitve s cianidom ali v primeru suma zastrupitve s cianidom za vse starostne skupine.

Zdravilo Cyanokit je treba uporabiti skupaj z ustrezno dekontaminacijo in podpornimi ukrepi (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek

Odrasli: Začetni odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (200 ml, celotna prostornina rekonstituirane raztopine).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je začetni odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Telesna masa v kg	5	10	20	30	40	50	60
Začetni odmerek 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

Naslednji odmerek

Glede na stopnjo zastrupitve in klinični odziv (glejte poglavje 4.4) lahko dajete naslednji odmerek.

Odrasli: Naslednji odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (200 ml, celotna prostornina rekonstituirane raztopine).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je naslednji odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Največji odmerek

Odrasli: Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g.

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je največji skupni priporočeni odmerek 140 mg/kg, vendar ne sme preseči 10 g.

Okvara ledvic in jeter

Čeprav varnosti in učinkovitosti hidroksokobalamina pri bolnikih z okvarami ledvic in jeter niso raziskovali, se zdravilo Cyanokit uporablja samo kot nujno zdravljenje pri akutnih, smrtno nevarnih primerih, pri teh bolnikih pa prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Začetni odmerek zdravila Cyanokit se daje v obliki 15-minutne intravenske infuzije.

Razpon hitrosti intravenske infuzije za drugi odmerek je od 15 minut (za izjemno nestabilne bolnike) do 2 uri, kar je odvisno od bolnikovega stanja.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Jih ni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju zastrupitve s cianidom je treba takoj poskrbeti za prehodnost dihalnih poti, ustrezno oksigenacijo in hidracijo, kardiovaskularno podporo in obravnavanje epileptičnih napadov. Glede na pot izpostavitve je treba poskrbeti tudi za dekontaminacijske ukrepe.

Zdravilo Cyanokit ni nadomestek za zdravljenje s kisikom in zaradi njegove uporabe se ne sme odlašati z zgoraj navedenimi ukrepi.

Zastrupitev s cianidom je pogosto sprva neopažena, njena stopnja pa neznana. Splošno dostopnega, hitrega potrditvenega krvnega testa za zastrupitev s cianidom ni. Odločitve o zdravljenju morajo temeljiti na klinični anamnezi in/ali znakih in simptomih intoksikacije s cianidom.

Zastrupitev s cianidom je lahko posledica izpostavljenosti dimu pri požaru v zaprtem prostoru, vdihavanja, zaužitja ali izpostavljenosti prek kože. Med viri zastrupitve s cianidom so vodikov cianid in njegove soli, cianogeni, vključno s cianogenimi rastlinami, alifatskimi nitrili ali dolgotrajno izpostavljenostjo natrijevemu nitroprusidu.

Znaki in simptomi zastrupitve s cianidom

Med pogostimi znaki in simptomi zastrupitve s cianidom so: navzea, bruhanje, glavobol, sprememba duševnega stanja (npr. zmedenost, dezorientiranost), tiščanje v prsnem košu, dispneja, tahipneja ali hiperpneja (zgodaj), bradipneja ali apneja (pozno), hipertenzija (zgodaj) ali hipotenzija (pozno), kardiovaskularni kolaps, epileptični napadi ali koma, midriaza in koncentracija laktata v plazmi > 8 mmol/l.

Pri nesrečah z več žrtvami, kot so teroristični napadi ali kemijske nesreče, so lahko simptomi panike, vključno s tahipnejo in bruhanjem, podobni zgodnjim znakom zastrupitve s cianidom. Spremenjeno duševno stanje (zmedenost in dezorientiranost) in/ali midriaza kažeta na resnično zastrupitev s cianidom.

Vdihavanje dima

Ni nujno, da so vse žrtve vdihavanja dima zastrupljene s cianidom, vendar opekline, poškodbe in izpostavljenost drugim strupenim snovem lahko poslabšajo klinično sliko. Pred uporabo zdravila Cyanokit je priporočeno pri prizadetih osebah preveriti naslednje:

- izpostavljenost dimu zaradi požara v zaprtem prostoru;
- prisotnost saj okrog ust, nosa in/ali orofarinksa;
- spremenjeno duševno stanje.

V teh okoliščinah hipotenzija in/ali koncentracija laktata v plazmi ≥ 10 mmol/l (ta vrednost je večja od tiste, ki je navedena med znaki in simptomi, ker ogljikov monoksid prispeva k laktacidemiji) močno kažeta na zastrupitev s cianidom. Če so prisotni zgoraj navedeni znaki, se zdravljenja z zdravilom Cyanokit ne sme odlašati zaradi določanja koncentracije laktata v plazmi.

Preobčutljivostne reakcije

Znano preobčutljivost za hidroksokobalamin ali vitamin B₁₂ je treba upoštevati pri oceni koristi in tveganja pred uporabo zdravila Cyanokit, saj pri bolnikih, ki prejmejo hidroksokobalamin, lahko pride do preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Bolezni ledvic

V urinu zdravih prostovoljcev, ki so dobili hidroksokobalamin, so opazili oksalatne kristale. Pri bolnikih, zdravljenih s hidroksokobalaminom po znani zastrupitvi s cianidom ali sumu na njo so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic z akutno tubularno nekrozo, okvaro ledvic in prisotnostjo kristalov kalcijevega oksalata v urinu. V nekaterih primerih je bila za okrevanje potrebna hemodializa (glejte poglavje 4.8).

Zato je zaradi previdnosti potrebno po dajanju zdravila Cyanokit redno spremljanje delovanja ledvic (vključno z dušikomsečnine v krvi in kreatininom v serumu) do 7 dni po uvedbi zdravila.

Zvišanje krvnega tlaka

Pri bolnikih, ki prejemajo hidroksokobalamin, lahko pride do prehodnega, na splošno asimptomatičnega zvišanja krvnega tlaka. Največje zvišanje krvnega tlaka so opazili proti koncu infundiranja (glejte poglavje 4.8).

Učinki na preizkus cianida v krvi

Hidroksokobalamin zniža koncentracijo cianida v krvi. Določanje koncentracije cianida v krvi ni nujno in se zaradi njega ne sme odlašati z zdravljenjem s hidroksokobalaminom, vendar je lahko koristno za dokumentiranje zastrupitve s cianidom. Če se načrtuje določanje ravni cianida v krvi, je priporočeno odvzeti vzorec krvi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyanokit.

Motenje ocenjevanja stopnje opeklin

Hidroksokobalamin je temno rdeč, zato lahko povzroči rdeče obarvanje kože in moti ocenjevanje stopnje opeklin. Vendar so za opekline zelo značilne kožne lezije, edem in bolečina.

Motenje laboratorijskih preiskav

Hidroksokobalamin je temno rdeč, zato lahko moti določanje laboratorijskih parametrov (npr. parametrov klinične kemije, hematologije, koagulacije in urina). Preskusi *in vitro* kažejo, da sta stopnja in trajanje motenja odvisna od številnih dejavnikov, kot so odmerek hidroksokobalamina, analit, koncentracija analita, metodologija, analizator, koncentracije kobalaminov-(III), vključno s cianokobalaminom, ter delno od časa med odvzemom vzorca in meritvijo.

Na podlagi študij *in vitro* in farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri zdravih prostovoljcih, naslednja preglednica opisuje interference laboratorijskih testov, ki jih lahko opazimo po 5-gramskem odmerku hidroksokobalamina. Pričakovati je, da bo motenje po 10-gramskem odmerku trajalo do dodatnih 24 ur. Stopnja in trajanje motenja pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, se lahko razlikujeta glede na stopnjo intoksikacije. Rezultati se pri različnih analizatorjih lahko precej razlikujejo, zato je pri poročanju in interpretaciji laboratorijskih rezultatov potrebna previdnost.

Opažene motnje hidroksokobalamina pri laboratorijskih preiskavah *in vitro*

Laboratorijski parameter	Motnja ni opažena	Umetno zvišan*	Umetno znižan*	Nepredvidljiv***	Trajanje motnje po 5-gramskem odmerku
Klinična kemija	Kalcij Natrij Kalij Klorid Sečnina Gamaglutamil-transferaza (GGT)	Kreatinin Skupni in konjugirani bilirubin** Trigliceridi Holesterol Skupne beljakovine Glukoza Albumin Alkalna fosfataza	Alanin-aminotransferaza (ALT) Amilaza	Fosfat Sečna kislina Aspartat-aminotransferaza (AST) Kreatin-kinaza (CK) Kreatin-kinaza izoenzim MB (CKMB) Laktat-dehidrogenaza (LDH)	24 ur, razen pri bilirubinu (do 4 dni)
Hematologija	Eritrociti Hematokrit Povprečni volumen eritrocitov (MCV) Levkociti Limfociti Monociti Eozinofilci Nevtrofilci Trombociti	Hemoglobin (Hb) Povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (MCH) Povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih (MCHC)			12–16 ur
Koagulacija				Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT) Protrombinski čas (PT) Quickov test ali INR	24 ur

* $\geq 10\%$ motnje, opažene pri vsaj enem analizatorju.

** Umetno znižan z diazo metodo.

*** Nekonsistentni rezultati.

Uporabljeni analizatorji: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM/Architect (Abbott), BM Coasys¹¹⁰ (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA[®] Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics).

Hidroksokobalamin lahko moti vse urinske kolorimetrične parametre. Učinki na te teste navadno trajajo 48 ur po 5-gramskem odmerku, vendar lahko vztrajajo daljše obdobje. Pri interpretaciji urinskih kolorimetričnih testov je potrebna previdnost, dokler je prisotna kromaturija.

Motnje delovanja hemodialize

Zaradi svoje temno rdeče barve lahko hidroksokobalamin povzroči, da se aparature za hemodializo izklopijo zaradi napačne zaznave „iztekanja krvi“. To je treba upoštevati preden začnemo z hemodializo pri bolnikih, ki se zdravijo s hidroksokobalaminom.

Uporaba z drugimi antidoti za cianid

Varnost sočasne uporabe drugih antidotov proti cianidu in zdravila Cyanokit ni ugotovljena (glejte poglavje 6.2). Pri odločitvi za uporabo drugega antidota proti cianidu skupaj z zdravilom Cyanokit, se ta zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji (glejte poglavje 6.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale teratogene učinke po dnevni izpostavljenosti ves čas trajanja organogeneze (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi hidroksokobalamina pri nosečnicah in možno tveganje za ljudi ni znano.

Vendar pa se ob upoštevanju naslednjega:

- uporabljeni ne bosta več kot dve injekciji hidroksokobalamina,
 - morebitnega smrtno nevarnega stanja,
 - pomanjkanja alternativnih zdravljenj,
- hidroksokobalamin lahko da nosečnici.

V primeru znane nosečnosti v času zdravljenja z zdravilom Cyanokit ali v primeru, da postane nosečnost znana po zdravljenju z zdravilom Cyanokit, mora zdravstveno osebje o izpostavljenosti med nosečnostjo takoj poročati imetniku dovoljenja za promet in/ali zdravstveni agenciji in skrbno spremljati nosečnost in njen izid.

Dojenje

Ker se hidroksokobalamin uporablja v potencialno smrtno nevarnih primerih, dojenje ni kontraindikacija za njegovo uporabo. Ker ni na voljo podatkov pri dojenih otrocih, se po uporabi zdravila Cyanokit priporoča prekinitve dojenja.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah so hidroksokobalaminu izpostavili skupaj 347 oseb. Med temi 347 osebami je pri 245 bolnikih v času uporabe hidroksokobalamina obstajal sum na izpostavljenost cianidu. Preostalih 102 oseb je bilo zdravih prostovoljcev, ki v času uporabe hidroksokobalamina niso bili izpostavljeni cianidu.

Seznam neželenih učinkov

Pri uporabi zdravila Cyanokit so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Vendar pa zaradi omejenih podatkov, ki so na voljo, ni mogoče dati ocene pogostnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zmanjšanje odstotka limfocitov.

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, vključno z angionevrotičnim edemom, kožnim izpuščajem, urtikarijo in pruritusom.

Psihiatrične motnje

Nemir.

Bolezni živčevja

Motnje spomina; omotica.

Očesne bolezni

Otekanje, iritacija, rdečica.

Srčne bolezni

Ventrikularne ekstrasistole. Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, so opazili pospešen srčni utrip.

Žilne bolezni

Prehodno zvišanje krvnega tlaka, ki se navadno vrne na izhodiščno vrednost v nekaj urah; vročinski obliv. Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, so opazili znižanje krvnega tlaka.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Plevralni izliv, dispneja, stiskanje v grlu, suho grlo, neprijeten občutek v prsnem košu.

Bolezni prebavil

Neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija, diareja, bruhanje, navzea, disfagija.

Bolezni kože in podkožja

Reverzibilno rdeče obarvanje kože in sluznic: pri večini bolnikov se pojavi v do 15 dneh po dajanju zdravila Cyanokit.

Pustulozni izpuščaji, ki lahko trajajo več tednov, predvsem na obrazu in vratu.

Bolezni sečil

- Akutna odpoved ledvic z akutno tubularno nekrozo, okvaro ledvic in prisotnostjo kristalov kalcijevega oksalata v urinu (glejte poglavje 4.4).
- Kromaturija: pri vseh bolnikih se bo v prvih treh dneh po uporabi pojavilo znatno temno rdeče obarvanje urina. Obarvanje urina lahko traja do 35 dni po uporabi zdravila Cyanokit (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Glavobol; reakcije na mestu injiciranja; periferni edem.

Preiskave

Zdravilo Cyanokit lahko povzroči rdeče obarvanje plazme, ki lahko umetno zviša ali zniža ravni nekaterih laboratorijskih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Omejeni podatki pri otrocih (0 do 18 let starosti), zdravljenih s hidroksokobalaminom, niso pokazali razlike v varnostnem profilu hidroksokobalamina med odraslimi in otroci.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerke do 15 g so aplicirali brez specifičnih neželenih učinkov, odvisnih od odmerka. Če pride do prevelikega odmerjanja, je zdravljenje usmerjeno k obravnavanju simptomov. V takšnih okoliščinah je hemodializa lahko učinkovita, vendar je indicirana le pri pomembni toksičnosti, povezani s hidroksokobalaminom. Vendar pa lahko hidroksokobalamin zaradi svoje temno rdeče barve moti delovanje aparatov za hemodializo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidoti, oznaka ATC: V03AB33

Mehanizem delovanja

Delovanje hidroksokobalamina pri zdravljenju zastrupitve s cianidom temelji na njegovi zmožnosti močne vezave cianidnih ionov. Vsaka molekula hidroksokobalamina lahko veže en cianidni ion ob substituciji hidroksoliganda, ki je vezan na trivalentni kobaltov ion, pri čemer nastane cianokobalamin. Cianokobalamin je stabilna, netoksična spojina, ki se izloča z urinom.

Učinkovitost

Zaradi etičnih razlogov nadzorovane študije učinkovitosti pri človeku niso bile opravljene.

- Farmakologija pri živalih

Učinkovitost hidroksokobalamina so ugotavljali v nadzorovani študiji na odraslih psih, zastrupljenih s cianidom. Zastrupili so jih z intravenskim odmerjanjem smrtnega odmerka kalijevega cianida. Nato so jim v 7,5 minutah intravensko dali 9 mg/ml natrijevega klorida, 75 mg/kg hidroksokobalamina ali 150 mg/kg hidroksokobalamina. Odmerek 75 mg/kg približno ustreza odmerku 5 g hidroksokobalamina pri človeku, 150 mg/kg pa 10 g hidroksokobalamina, ne le na podlagi telesne mase, ampak tudi na podlagi vrednosti C_{max} [skupni kobalamini-(III), glejte poglavje 5.2].

Preživetje po 4 urah in po 14 dnevih je bilo pri skupinah, ki so prejemale odmerke 75 mg/kg hidroksokobalamina in 150 mg/kg hidroksokobalamina, pomembno večje kot pri psih, ki so prejeli samo 9 mg/ml natrijevega klorida:

Preživetje psov, zastrupljenih s cianidom

Parameter	Zdravljenje		
	Natrijev klorid 9 mg/ml (N=17)	Hidroksokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Preživetje po 4 urah, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Preživetje po 14 dneh, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatološke preiskave so pokazale možganske lezije, značilne za hipoksijo, ki jo povzroča cianid. Pogostnost možganskih lezij je bila pri psih, ki so prejeli 150 mg/kg hidroksokobalamina, znatno manjša kot pri psih, ki so prejeli 75 mg/kg hidroksokobalamina ali 9 mg/ml natrijevega klorida.

Pri živalih, ki so prejemale hidroksokobalamin, je po zastrupitvi s cianidom k boljšemu izidu verjetno prispevalo hitro in popolno izboljšanje hemodinamike, s tem pa tudi vrednosti plinov v krvi, pH in laktata. Hidroksokobalamin je ob koncu infundiranja zmanjšal celotno koncentracijo cianida v krvi s približno 120 nmol/ml na 30–40 nmol/ml, pri psih, ki so prejeli samo 9 mg/ml natrijevega klorida, pa je koncentracijo zmanjšal na 70 nmol/ml.

- Bolniki, zastrupljeni s cianidom

V kliničnih študijah učinkovitosti hidroksokobalamina kot antidota je sodelovalo skupaj 245 bolnikov z znano zastrupitvijo s cianidom ali sumom nanjo. Pri 213 bolnikih, pri katerih je izid bil znan, je bilo preživetje 58-odstotno. Od 89 bolnikov, ki so umrli, so jih 63 našli v stanju srčnega zastoja, kar kaže na to, da je veliko teh bolnikov skoraj zagotovo že imelo nepopravljive možganske poškodbe pred uporabo hidroksokobalamina. Od 144 bolnikov, za katere je izid znan in ki niso imeli srčnega zastoja, jih je preživel 118 (82%). Od 34 bolnikov, pri katerih so bile koncentracije cianida nad pragom smrtnega odmerka ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), jih je po zdravljenju s hidroksokobalaminom preživel 21 (62 %). Pri 17 od 21 bolnikov (81%), ki so imeli po izpostavljenosti cianidu nizek krvni tlak (sistolični krvni tlak > 0 in ≤ 90 mmHg), je bila na splošno uporaba hidroksokobalamina povezana z normalizacijo krvnega tlaka (sistolični krvni tlak > 90 mmHg). Od bolnikov, pri katerih je bila ocena nevrološkega stanja po zdravljenju mogoča (96 od 171 bolnikov, ki so pred uporabo hidroksokobalamina imeli nevrološke simptome), je pri 51 bolnikih (53%), ki so prejeli hidroksokobalamin, prišlo do izboljšanja ali popolnega okrevanja.

- Starejši bolniki

V kliničnih študijah je hidroksokobalamin prejelo približno 50 bolnikov, starejših od 65 let, z znano zastrupitvijo s cianidom ali sumom nanjo. Na splošno je bila učinkovitost hidroksokobalamina pri teh bolnikih podobna učinkovitosti pri mlajših bolnikih.

- Pediatrična populacija

Dokumentacija učinkovitosti je na voljo za 54 pediatričnih bolnikov. Povprečna starost pediatričnih bolnikov je bila približno 6 let, povprečen odmerek hidroksokobalamina pa približno 120 mg/kg telesne mase. Stopnja preživetja, 41 %, je bila v veliki meri odvisna od klinične situacije. Od 20 pediatričnih bolnikov, ki niso imeli srčnega zastoja, jih je preživel 18 (90 %), med njimi 4 s posledicami. Na splošno je bila učinkovitost hidroksokobalamina pri pediatričnih bolnikih podobna učinkovitosti pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi zdravila Cyanokit pride do pomembne vezave na beljakovine v plazmi in pojava fizioloških spojin z majhno molsko maso, ki s substitucijo hidroksoliganda tvorijo različne komplekse kobalamina-(III). Nastali kobalamini-(III) z majhno molsko maso, vključno s hidroksokobalaminom, se imenujejo prosti kobalamini-(III). Števec prostih kobalaminov in

kobalaminov, vezanih na beljakovine, pa se imenuje skupni kobalamini-(III). Da bi ocenili izpostavljenost celotni količini vseh derivatov, so namesto farmakokinetike hidroksokobalamina raziskovali farmakokinetiko kobalaminov-(III), pri kateri so uporabili enoto koncentracije $\mu\text{g eq/ml}$ (tj. entiteto kobalamina-(III) brez specifičnega liganda).

Farmakokinetika po intravenski uporabi enkratnega odmerka 2,5 do 10 g zdravila Cyanokit pri zdravih prostovoljcih je bila odvisna od odmerka. Po 5-gramskem odmerku zdravila Cyanokit (priporočeni začetni odmerek) je bila povprečna vrednost C_{max} prostih kobalaminov-(III) 113, skupnih kobalaminov-(III) pa 579 $\mu\text{g eq/ml}$. Podobno je bila po 10-gramskem odmerku zdravila Cyanokit povprečna vrednost C_{max} prostih kobalaminov-(III) 197, skupnih kobalaminov-(III) pa 995 $\mu\text{g eq/ml}$. Pri odmerkih 5 in 10 g je bil prevladujoč povprečni razpolovni čas prostih in skupnih kobalaminov-(III) približno 26 do 31 ur.

Povprečna skupna količina kobalaminov-(III), izločenih z urinom v 72-urnem obdobju zbiranja, je bila pri 5-gramskem odmerku zdravila Cyanokit približno 60%, pri 10-gramskem pa približno 50%. Izračunali so, da se z urinom skupno izloči vsaj 60 do 70% uporabljenega odmerka. Večina izločanja z urinom se pojavi v prvih 24 urah, vendar so rdeče obarvani urin opazali do 35 dni po intravenskem infundiranju.

Pri normalizaciji na telesno maso pri moških in ženskah ni bilo pomembnih razlik pri plazemskih in urinskih farmakokinetičnih parametrih prostih in skupnih kobalaminov-(III) po uporabi 5 g ali 10 g zdravila Cyanokit.

Pri bolnikih, zastrupljenih s cianidom, je pričakovati, da bo hidroksokobalamin vezal cianid, pri čemer bo nastal cianokobalamin, ki se izloča z urinom. Na farmakokinetiko skupnih kobalaminov-(III) pri teh bolnikih lahko vpliva obremenitev telesa s cianidom, saj so poročali, da je razpolovni čas cianokobalamina 2- do 3-krat krajši kot razpolovni čas skupnih kobalaminov-(III) pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri anesteziranih kuncih je imel hidroksokobalamin hemodinamične učinke (zvišan povprečni arterijski krvni tlak in skupni periferni upor, zmanjšan srčni iztis), povezane z njegovo lastnostjo odstranjevanja dušikovega oksida.

Običajne študije toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so, da sta glavna ciljna organa jetra in ledvice. Vendar so te učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je večja od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na omejen pomen za klinično uporabo. Pri psih, ki so 4 tedne prejeli po 300 mg/kg hidroksokobalamina, so opazili predvsem fibrozo jeter. Ta ugotovitev najverjetneje ni pomembna za človeka, saj v kratkotrajnih študijah, opravljenih s hidroksokobalaminom, o njej niso poročali.

Pri podganah in kuncih so pri odmerkih 150 mg/kg in več, danih dnevno ves čas trajanja organogeneze, opazili toksičnost za razvoj, vključno s teratogenostjo. Odmerek 150 mg/kg približno ustreza največjemu priporočenemu odmerku za ljudi.

Podatkov o plodnosti pri samcih in samicah ter o peri- in postnatalnem razvoju ni. Kancerogenega potenciala hidroksokobalamina niso ocenjevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Fizikalno inkompatibilnost (nastanek delcev) so opazili pri mešanju rekonstituirane raztopine hidroksokobalamina in naslednjih zdravil: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanil, nitroglicerín, pentobarbital, natrijev fenitoin, propofol in tiopental.

Kemijsko inkompatibilnost so opazili pri mešanju rekonstituirane raztopine hidroksokobalamina in naslednjih zdravil: epinefrin, lidokainijev klorid, adenozin, atropin, midazolam, ketamin, sukcinilholinijev klorid, amiodaronijev klorid, natrijev hidrojenkarbonat, natrijev tiosulfat, natrijev nitrit, o njej pa so poročali pri askorbinski kislini.

Zato se ta in druga zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji kot hidroksokobalamin.

Sočasna uporaba hidroksokobalamina in krvnih izdelkov (polne krvi, koncentrata eritrocitov, koncentrata trombocitov in sveže zamrznjene plazme) po isti intravenski liniji ni priporočena.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Pri ambulantni uporabi se lahko zdravilo Cyanokit krajši čas izpostavlja temperaturnim razlikam, ki nastanejo med običajnim transportom (15 dni temperaturam od 5 °C do 40 °C), med transportom v puščavi (4 dni temperaturam od 5 °C do 60 °C) in ciklom zamrzovanja/odmrzovanja (15 dni temperaturam od –20 °C do 40 °C). Zdravilo je treba pri prekoračitvi teh začasnih pogojev zavreči.

Raztopina, rekonstituirana z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ostane kemično in fizikalno stabilna 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik, ti pa normalno ne smejo biti daljši kot 6 ur pri 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250-mililitrska viala iz brezbarvnega stekla vrste I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom.

V enem pakiranju je ena viala, pakirana v eno kartonsko škatlo, ena sterilna naprava za prenos, en sterilni komplet za intravensko infundiranje in en sterilni kratek kateter za uporabo pri otrocih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

S priloženo sterilno napravo za prenos je treba vsako vialo rekonstituirati z 200 ml topila. Priporočeno topilo je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje. Če natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje ni na voljo, se lahko uporabi raztopina Ringerjevega laktata ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje.

Vialo z zdravilom Cyanokit je treba zibati ali obračati vsaj 1 minuto, da se raztopina premeša. Viala ne smete pretresati, ker se zaradi pretresanja lahko ustvari pena, zaradi česar se težje vidi, ali je

rekonstitucija uspela. Rekonstituirana raztopina je temnordeča, zato morda nekateri netopni delci niso vidni. Uporabiti je treba priložen komplet za intravensko infundiranje, ker vsebuje ustrezen filter, komplet za intravensko infundiranje pa je treba napolniti z rekonstituirano raztopino.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/420/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. november 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Ali

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ali

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 2,5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji s 100 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Dve viali.
Dve napravi za prenos.
En komplet za intravensko infundiranje.
En kratek kateter za uporabo pri otrocih.

Komplet ne vsebuje topila.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za pogoje shranjevanja pri ambulantni uporabi glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 2,5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji s 100 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Ena viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 2,5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji s 100 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje, ki vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

INFORMATIVNA NALEPKA ZA ZDRAVNIKE ALI ZDRAVSTVENO OSEBJE

“V bolnikovo zdravstveno kartoteko je treba priložiti naslednje:

Ta bolnik je prejel zdravilo Cyanokit.

Zdravilo Cyanokit lahko moti ocenjevanje stopnje opeklin (povzroči rdeče obarvanje kože) in rezultate laboratorijskih preiskav in lahko povzroči, da se aparature za hemodializo izklopijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila).”

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji z 200 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Ena viala.
Ena naprava za prenos.
En komplet za intravensko infundiranje.
En kratek kateter za uporabo pri otrocih.

Komplet ne vsebuje topila.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za pogoje shranjevanja pri ambulantni uporabi glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji z 200 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Ena viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Cyanokit 5 g prašek za raztopino za infundiranje
hidroksokobalamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji z 200 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje, ki vsebuje 5 g hidroksokobalamina.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/420/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

INFORMATIVNA NALEPKA ZA ZDRAVNIKE ALI ZDRAVSTVENO OSEBJE

“V bolnikovo zdravstveno kartoteko je treba priložiti naslednje:

Ta bolnik je prejel zdravilo Cyanokit.

Zdravilo Cyanokit lahko moti ocenjevanje stopnje opeklin (povzroči rdeče obarvanje kože) in rezultate laboratorijskih preiskav in lahko povzroči, da se aparature za hemodializo izklopijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila).”

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cyanokit 2,5 g prašek za raztopino za infundiranje hidroksokobalamin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Cyanokit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti pred uporabo zdravila Cyanokit
3. Kako uporabljati zdravilo Cyanokit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cyanokit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cyanokit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cyanokit vsebuje zdravilno učinkovino hidroksokobalamin.

Zdravilo Cyanokit je protistrup za zdravljenje znane zastrupitve s cianidom ali v primeru suma zastrupitve s cianidom za vse starostne skupine.

Zdravilo Cyanokit je treba uporabiti skupaj z ustrezno dekontaminacijo in podpornimi ukrepi.

Cianid je zelo strupena kemikalija. Zastrupitev s cianidom lahko povzroči izpostavljenost dimu pri požarih v gospodinjstvu in industriji, vdihovanje ali zaužitje cianida ali stik s cianidom prek kože.

2. Kaj morate vedeti pred uporabo zdravila Cyanokit

Opozorila in previdnostni ukrepi

Povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu osebju,

- če ste alergični na hidroksokobalamin ali vitamin B₁₂. To bodo upoštevali pred zdravljenjem z zdravilom Cyanokit.
- da so vas zdravili z zdravilom Cyanokit, če vam morajo opraviti naslednje:
 - preiskave krvi ali urina. Zdravilo Cyanokit lahko spremeni rezultate teh preiskav.
 - oceno opeklin. Zdravilo Cyanokit lahko vpliva na oceno, saj povzroča rdeče obarvanje kože.
 - hemodializo. Zdravilo Cyanokit lahko povzroči ustavitev aparatov za hemodializo, dokler se ne izloči iz krvi (vsaj 5,5 do 6,5 dni).
 - spremljanje delovanja ledvic: zdravilo Cyanokit lahko povzroči odpoved ledvic in kristale v urinu.

Druga zdravila in zdravilo Cyanokit

Obvestite zdravnika ali drugo zdravstveno osebje, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Podrobne informacije za zdravnika ali drugo zdravstveno osebje o sočasni uporabi zdravila Cyanokit in drugih zdravil so na koncu tega navodila (glejte »Navodila za ravnanje«).

Nosečnost in dojenje

To zdravilo se uporablja v nujnih primerih. Lahko se uporablja med nosečnostjo in dojenjem. Svojemu zdravniku čim prej povejte, da ste noseči ali mislite, da ste morda bili noseči med zdravljenjem z zdravilom Cyanokit.

Zdravnik vam bo priporočil, da po zdravljenju z zdravilom Cyanokit prenehate dojiti.

3. Kako uporabljati zdravilo Cyanokit

Zdravnik ali zdravstveno osebje vam bodo zdravilo Cyanokit infundirali v veno. Morda boste infundiranje potrebovali enkrat ali dvakrat.

Prvo infundiranje zdravila Cyanokit bo trajalo 15 minut. Začetni odmerek za odrasle je 5 g. Za otroke je 70 mg/kg telesne mase, do največjega odmerka 5 g. Če potrebujete drugo infundiranje, bo trajalo 15 minut do 2 uri. To je odvisno od tega, kako resna je zastrupitev. Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g za odrasle in 140 mg/kg za otroke, do največ 10 g.

Podrobne informacije za zdravnika ali drugo zdravstveno osebje o pripravi infuzije zdravila Cyanokit in določanju odmerka so na koncu tega navodila (glejte »Navodila za ravnanje«).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pričakujete lahko naslednje neželene učinke (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Alergija (preobčutljivost)

Zdravniku **takoj** povejte, če imate med zdravljenjem ali po njem naslednje simptome:

- otekanje okrog oči, ustnic, jezika, grla ali rok
- težave pri dihanju, hripavost, težave pri govoru
- rdečica kože, koprivnica (urtikarija) ali srbenje

Ti neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Težave s srcem in krvnim tlakom

- simptomi, kot so glavobol ali omotica, ker so lahko posledica zvišanja krvnega tlaka; zvišanje krvnega tlaka se pojavlja zlasti ob koncu zdravljenja, krvni tlak pa se navadno vrne na izhodiščno vrednost v nekaj urah
- neredno bitje srca
- rdečica obraza (vročinski oblivi)

Pri bolnikih, ki so se zastrupili s cianidom, so opazili tudi znižanje krvnega tlaka in hitrejša bitja srca.

Težave pri dihanju in težave v prsnem košu

- tekočina v prsnem košu (plevralni izliv)
- težave pri dihanju
- občutek stiskanja v grlu
- suho grlo
- pritisk v prsnem košu

Težave z ledvicami in urinom

- poškodbe ledvic, kot je akutna okvara ledvic in kristali v urinu
- rdeče obarvanje urina

Pri vseh bolnikih se bo v prvih treh dneh po uporabi pojavilo znatno temno rdeče obarvanje urina. Obarvanje urina lahko traja do 35 dni po uporabi zdravila Cyanokit. Rdeča barva nima nikakršnega vpliva na vaše telo.

Prebavne težave

- občutek neugodja v želodcu
- prebavne motnje
- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje
- težave pri požiranju

Težave z očmi

- otekanje, draženje, rdečica

Kožne reakcije

- pri večini bolnikov se bo pojavilo reverzibilno rdeče obarvanje kože in sluznic telesnih votlin, ki lahko traja do 15 dni po uporabi zdravila Cyanokit
- mehurjem podobne lezije na koži (pustulozni izpuščaji); trajajo lahko več tednov, prizadenejo pa predvsem obraz in vrat
- vnetje mesta na telesu, kjer so zdravilo infundirali

Drugi neželeni učinki

- nemir
- težave s spominom
- omotica
- glavobol
- otekanje gležnjev
- spremembe rezultatov krvnih preiskav določenih levkocitov (limfocitov)
- obarvana plazma, ki lahko povzroči umetno zvišanje ali znižanje ravni nekaterih laboratorijskih vrednosti

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cyanokit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali, kartonski škatli in ovojnini poleg oznake »EXP«.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pri ambulantni uporabi se lahko zdravilo Cyanokit za kratek čas izpostavi naslednjim temperaturnim območjem:

- običajni prevoz (15 dni izpostavljenosti temperaturam od 5 °C do 40 °C),
- prevoz v puščavi (4 dni izpostavljenosti temperaturam od 5 °C do 60 °C) in
- cikli zamrzovanja/odmrzovanja (15 dni izpostavljenosti temperaturam od –20 °C do 40 °C)

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje »Navodila za ravnanje« na koncu tega navodila za uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cyanokit

- Zdravilna učinkovina je hidroksokobalamin. Ena viala vsebuje 2,5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji s 100 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.
- Druga sestavina zdravila je klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Cyanokit in vsebina pakiranja

Zdravilo Cyanokit prašek za raztopino za infundiranje je temno rdeč kristaliničen prašek, ki je na voljo v stekleni viali, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovom.

V enem pakiranju sta po dve viali (vsaka viala je pakirana v kartonsko škatlo), dve sterilni napravi za prenos, en sterilni komplet za intravensko infundiranje in en sterilni kratek kateter za uporabo pri otrocih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Izdelovalec

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

Ali

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ali

SERB
32 rue de Monceau

75008 Paris
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za ravnanje

Pri zdravljenju zastrupitve s cianidom je treba takoj poskrbeti za prehodnost dihalnih poti, ustrezno oksigenacijo in hidracijo, kardiovaskularno podporo in obravnavanje epileptičnih napadov. Glede na pot izpostavitve je treba poskrbeti tudi za dekontaminacijske ukrepe.

Zdravilo Cyanokit ni nadomestek za zdravljenje s kisikom in zaradi njegove uporabe se ne sme odlašati z zgoraj navedenimi ukrepi.

Zastrupitev s cianidom je pogosto sprva neopažena, njena stopnja pa neznana. Splošno dostopnega, hitrega potrditvenega krvnega testa za zastrupitev s cianidom ni. Če pa se načrtuje določanje ravni cianida v krvi, je priporočeno odvzeti vzorec krvi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyanokit. Odločitve o zdravljenju morajo temeljiti na klinični anamnezi in/ali znakih in simptomih intoksikacije s cianidom. Če obstaja klinični sum na zastrupitev s cianidom, je močno priporočeno uporabiti zdravilo Cyanokit brez odlašanja.

Priprava zdravila Cyanokit

S priloženo sterilno napravo za prenos je treba vsako vialo rekonstituirati s **100 ml topila**. Priporočeno topilo je **natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje**. Če natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje ni na voljo, se lahko uporabi raztopina Ringerjevega laktata ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje.

Vialo z zdravilom Cyanokit je treba zibati ali obračati vsaj 30 sekund, da se raztopina premeša. Vialo ne smete pretresati, ker se zaradi pretresanja lahko ustvari pena, zaradi česar se težje vidi, ali je rekonstitucija uspela. Rekonstituirana raztopina je temno rdeča, zato morda nekateri netopni delci niso vidni. Uporabiti je treba priložen komplet za intravensko infundiranje, ker vsebuje ustrezen filter, komplet za intravensko infundiranje pa je treba napolniti z rekonstituirano raztopino. Po potrebi postopek ponovite z drugo vialo.

Odmerjanje

Začetni odmerek

Odrasli: Začetni odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je začetni odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Telesna masa v kg	5	10	20	30	40	50	60
Začetni odmerek v g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
v ml	14	28	56	84	112	140	168

Naslednji odmerek

Glede na stopnjo zastrupitve in klinični odziv lahko dajete naslednji odmerek.

Odrasli: Naslednji odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je naslednji odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Največji odmerek

Odrasli: Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g.

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je največji skupni priporočeni odmerek 140 mg/kg, vendar ne sme preseči 10 g.

Okvara ledvic in jeter

Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

Način uporabe

Začetni odmerek zdravila Cyanokit se daje v obliki 15-minutne intravenske infuzije.

Razpon hitrosti intravenske infuzije za drugi odmerek je od 15 minut (za izjemno nestabilne bolnike) do 2 uri, kar je odvisno od bolnikovega stanja.

Sočasna uporaba zdravila Cyanokit in drugih zdravil

Zdravilo Cyanokit se ne sme mešati z drugimi topili, razen z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, raztopino Ringerjevega laktata ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za injiciranje.

Ker so pri številnih izbranih zdravilih, ki se pogosto uporabljajo pri oživljanju, opazili fizikalne in kemijske inkompatibilnosti, se ta in druga zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji kot hidroskobalamin.

Če sočasno uporabljate krvne izdelke (polno kri, koncentrat eritrocitov, koncentrat trombocitov in sveže zamrznjeno plazmo) in hidroskobalamin, je priporočena uporaba ločenih intravenskih linij (po možnosti na nasprotnih okončinah).

Kombiniranje z drugimi antidoti proti cianidu: Kemijsko inkompatibilnost so opazili pri natrijevem tiosulfatu in natrijevem nitritu. Pri odločitvi za uporabo drugega antidota proti cianidu skupaj z zdravilom Cyanokit, se ta zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji.

Stabilnost rekonstituirane raztopine

Raztopina, rekonstituirana z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ostane kemično in fizikalno stabilna 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 6 ur pri 2 °C do 8 °C.

Navodilo za uporabo

Cyanokit 5 g prašek za raztopino za infundiranje hidroksokobalamin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Cyanokit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti pred uporabo zdravila Cyanokit
3. Kako uporabljati zdravilo Cyanokit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cyanokit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cyanokit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cyanokit vsebuje zdravilno učinkovino hidroksokobalamin.

Zdravilo Cyanokit je protistrup za zdravljenje znane zastrupitve s cianidom ali v primeru suma zastrupitve s cianidom za vse starostne skupine.

Zdravilo Cyanokit je treba uporabiti skupaj z ustrezno dekontaminacijo in podpornimi ukrepi.

Cianid je zelo strupena kemikalija. Zastrupitev s cianidom lahko povzroči izpostavljenost dimu pri požarih v gospodinjstvu in industriji, vdihovanje ali zaužitje cianida ali stik s cianidom prek kože.

2. Kaj morate vedeti pred uporabo zdravila Cyanokit

Opozorila in previdnostni ukrepi

Povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu osebju,

- če ste alergični na hidroksokobalamin ali vitamin B₁₂. To bodo upoštevali pred zdravljenjem z zdravilom Cyanokit.
- da so vas zdravili z zdravilom Cyanokit, če vam morajo opraviti naslednje:
 - preiskave krvi ali urina. Zdravilo Cyanokit lahko spremeni rezultate teh preiskav.
 - oceno opeklin. Zdravilo Cyanokit lahko vpliva na oceno, saj povzroča rdeče obarvanje kože.
 - hemodializo. Zdravilo Cyanokit lahko povzroči ustavitev aparatov za hemodializo, dokler se ne izloči iz krvi (vsaj 5,5 do 6,5 dni).
 - spremljanje delovanja ledvic: zdravilo Cyanokit lahko povzroči odpoved ledvic in kristale v urinu.

Druga zdravila in zdravilo Cyanokit

Obvestite zdravnika ali drugo zdravstveno osebje, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Podrobne informacije za zdravnika ali drugo zdravstveno osebje o sočasni uporabi zdravila Cyanokit in drugih zdravil so na koncu tega navodila (glejte »Navodila za ravnanje«).

Nosečnost in dojenje

To zdravilo se uporablja v nujnih primerih. Lahko se uporablja med nosečnostjo in dojenjem. Svojemu zdravniku čim prej povejte, da ste noseči ali mislite, da ste morda bili noseči med zdravljenjem z zdravilom Cyanokit.

Zdravnik vam bo priporočil, da po zdravljenju z zdravilom Cyanokit prenehate dojiti.

3. Kako uporabljati zdravilo Cyanokit

Zdravnik ali zdravstveno osebje vam bodo zdravilo Cyanokit infundirali v veno. Morda boste infundiranje potrebovali enkrat ali dvakrat.

Prvo infundiranje zdravila Cyanokit bo trajalo 15 minut. Začetni odmerek za odrasle je 5 g. Za otroke je 70 mg/kg telesne mase, do največjega odmerka 5 g. Če potrebujete drugo infundiranje, bo trajalo 15 minut do 2 uri. To je odvisno od tega, kako resna je zastrupitev. Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g za odrasle in 140 mg/kg za otroke, do največ 10 g.

Podrobne informacije za zdravnika ali drugo zdravstveno osebje o pripravi infuzije zdravila Cyanokit in določanju odmerka so na koncu tega navodila (glejte »Navodila za ravnanje«).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pričakujete lahko naslednje neželene učinke (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Alergija (preobčutljivost)

Zdravniku **takoj** povejte, če imate med zdravljenjem ali po njem naslednje simptome:

- otekanje okrog oči, ustnic, jezika, grla ali rok
- težave pri dihanju, hripavost, težave pri govoru
- rdečica kože, koprivnica (urtikarija) ali srbenje

Ti neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Težave s srcem in krvnim tlakom

- simptomi, kot so glavobol ali omotica, ker so lahko posledica zvišanja krvnega tlaka; zvišanje krvnega tlaka se pojavlja zlasti ob koncu zdravljenja, krvni tlak pa se navadno vrne na izhodiščno vrednost v nekaj urah
- neredno bitje srca
- rdečica obraza (vročinski oblivi)

Pri bolnikih, ki so se zastrupili s cianidom, so opazili tudi znižanje krvnega tlaka in hitrejša bitja srca.

Težave pri dihanju in težave v prsnem košu

- tekočina v prsnem košu (plevralni izliv)
- težave pri dihanju
- občutek stiskanja v grlu
- suho grlo
- pritisk v prsnem košu

Težave z ledvicami in urinom

- poškodbe ledvic, kot je akutna okvara ledvic in kristali v urinu
- rdeče obarvanje urina

Pri vseh bolnikih se bo v prvih treh dneh po uporabi pojavilo znatno temno rdeče obarvanje urina. Obarvanje urina lahko traja do 35 dni po uporabi zdravila Cyanokit. Rdeča barva nima nikakršnega vpliva na vaše telo.

Prebavne težave

- občutek neugodja v želodcu
- prebavne motnje
- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje
- težave pri požiranju

Težave z očmi

- otekanje, draženje, rdečica

Kožne reakcije

- pri večini bolnikov se bo pojavilo reverzibilno rdeče obarvanje kože in sluznic telesnih votlin, ki lahko traja do 15 dni po uporabi zdravila Cyanokit
- mehurjem podobne lezije na koži (pustulozni izpuščaji); trajajo lahko več tednov, prizadenejo pa predvsem obraz in vrat
- vnetje mesta na telesu, kjer so zdravilo infundirali

Drugi neželeni učinki

- nemir
- težave s spominom
- omotica
- glavobol
- otekanje gležnjev
- spremembe rezultatov krvnih preiskav določenih levkocitov (limfocitov)
- obarvana plazma, ki lahko povzroči umetno zvišanje ali znižanje ravni nekaterih laboratorijskih vrednosti

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cyanokit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali, kartonski škatli in ovojnini poleg oznake »EXP«.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pri ambulantni uporabi se lahko zdravilo Cyanokit za kratek čas izpostavi naslednjim temperaturnim območjem:

- običajni prevoz (15 dni izpostavljenosti temperaturam od 5 °C do 40 °C),
- prevoz v puščavi (4 dni izpostavljenosti temperaturam od 5 °C do 60 °C) in
- cikli zamrzovanja/odmrzovanja (15 dni izpostavljenosti temperaturam od –20 °C do 40 °C)

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje »Navodila za ravnanje« na koncu tega navodila za uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cyanokit

- Zdravilna učinkovina je hidroksokobalamin. Ena viala vsebuje 5 g hidroksokobalamina. Po rekonstituciji z 200 ml topila vsebuje en ml rekonstituirane raztopine 25 mg hidroksokobalamina.
- Druga sestavina zdravila je klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Cyanokit in vsebina pakiranja

Zdravilo Cyanokit prašek za raztopino za infundiranje je temno rdeč kristaliničen prašek, ki je na voljo v stekleni viali, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovom.

V enem pakiranju je ena viala, pakirana v eno kartonsko škatlo, ena sterilna naprava za prenos, en sterilni komplet za intravensko infundiranje in en sterilni kratek kateter za uporabo pri otrocih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Izdelovalec

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

Ali

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgija

Ali

SERB
32 rue de Monceau
75008 Paris

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za ravnanje

Pri zdravljenju zastrupitve s cianidom je treba takoj poskrbeti za prehodnost dihalnih poti, ustrezno oksigenacijo in hidracijo, kardiovaskularno podporo in obravnavanje epileptičnih napadov. Glede na pot izpostavitve je treba poskrbeti tudi za dekontaminacijske ukrepe.

Zdravilo Cyanokit ni nadomestek za zdravljenje s kisikom in zaradi njegove uporabe se ne sme odlašati z zgoraj navedenimi ukrepi.

Zastrupitev s cianidom je pogosto sprva neopažena, njena stopnja pa neznana. Splošno dostopnega, hitrega potrditvenega krvnega testa za zastrupitev s cianidom ni. Če pa se načrtuje določanje ravni cianida v krvi, je priporočeno odvzeti vzorec krvi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyanokit. Odločitve o zdravljenju morajo temeljiti na klinični anamnezi in/ali znakih in simptomih intoksikacije s cianidom. Če obstaja klinični sum na zastrupitev s cianidom, je močno priporočeno uporabiti zdravilo Cyanokit brez odlašanja.

Priprava zdravila Cyanokit

S priloženo sterilno napravo za prenos je treba vialo rekonstituirati z **200 ml topila**. Priporočeno topilo je **natrijevega klorida (9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje**. Če natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje ni na voljo, se lahko uporabi raztopina Ringerjevega laktata ali glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje.

Vialo z zdravilom Cyanokit je treba zibati ali obračati vsaj 1 minuto, da se raztopina premeša. Viale ne smete pretresati, ker se zaradi pretresanja lahko ustvari pena, zaradi česar se težje vidi, ali je rekonstitucija uspela. Rekonstituirana raztopina je temno rdeča, zato morda nekateri netopni delci niso vidni. Uporabiti je treba priložen komplet za intravensko infundiranje, ker vsebuje ustrezen filter, komplet za intravensko infundiranje pa je treba napolniti z rekonstituirano raztopino.

Odmerjanje

Začetni odmerek

Odrasli: Začetni odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (200 ml, celotna prostornina rekonstituirane raztopine).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je začetni odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Telesna masa v kg	5	10	20	30	40	50	60
Začetni odmerek 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

Naslednji odmerek

Glede na stopnjo zastrupitve in klinični odziv lahko dajete naslednji odmerek.

Odrasli: Naslednji odmerek zdravila Cyanokit je 5 g (200 ml, celotna prostornina rekonstituirane raztopine).

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je naslednji odmerek zdravila Cyanokit 70 mg/kg telesne mase, vendar odmerek ne sme preseči 5 g.

Največji odmerek

Odrasli: Največji skupni priporočeni odmerek je 10 g.

Pediatrična populacija: Od dojenčkov do mladostnikov (0 do 18 let starosti) je največji skupni priporočeni odmerek 140 mg/kg, vendar ne sme preseči 10 g.

Okvara ledvic in jeter

Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

Način uporabe

Začetni odmerek zdravila Cyanokit se daje v obliki 15-minutne intravenske infuzije.

Razpon hitrosti intravenske infuzije za drugi odmerek je od 15 minut (za izjemno nestabilne bolnike) do 2 uri, kar je odvisno od bolnikovega stanja.

Sočasna uporaba zdravila Cyanokit in drugih zdravil

Zdravilo Cyanokit se ne sme mešati z drugimi topili, razen z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, raztopino Ringerjevega laktata ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za injiciranje.

Ker so pri številnih izbranih zdravilih, ki se pogosto uporabljajo pri oživljanju, opazili fizikalne in kemijske inkompatibilnosti, se ta in druga zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji kot hidroskobalamin.

Če sočasno uporabljate krvne izdelke (polno kri, koncentrat eritrocitov, koncentrat trombocitov in sveže zamrznjeno plazmo) in hidroskobalamin, je priporočena uporaba ločenih intravenskih linij (po možnosti na nasprotnih okončinah).

Kombiniranje z drugimi antidoti proti cianidu: Kemijsko inkompatibilnost so opazili pri natrijevem tiosulfatu in natrijevem nitritu. Pri odločitvi za uporabo drugega antidota proti cianidu skupaj z zdravilom Cyanokit, se ta zdravila ne smejo dajati sočasno po isti intravenski liniji.

Stabilnost rekonstituirane raztopine

Raztopina, rekonstituirana z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ostane kemično in fizikalno stabilna 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 40 °C.

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 6 ur pri 2 °C do 8 °C.