

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cyanokit 2,5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 2,5 g.
Po rekonstituci se 100 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Tmavě červený krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba zjištěné nebo předpokládané otravy kyanidem u všech věkových kategorií.

Cyanokit se podává společně s příslušnými dekontaminačními a podpůrnými opatřeními (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka

Dospělí: Počáteční dávka přípravku Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je počáteční dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Tělesná hmotnost v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počáteční dávka 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

Následná dávka

V závislosti na závažnosti otravy a na klinické odpovědi může být podána druhá dávka (viz bod 4.4).

Dospělí: Následná dávka přípravku Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je následná dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Maximální dávka

Dospělí: Maximální celková doporučená dávka je 10 g.

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je maximální celková doporučená dávka 140 mg/kg, maximálně 10 g.

Porucha funkce ledvin a jater

Ačkoli bezpečnost a účinnost hydroxokobalaminu u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater nebyla zjišťována, přípravek Cyanokit se podává jako urgentní terapie pouze v akutních, život ohrožujících případech a u těchto pacientů není třeba upravovat dávku.

Způsob podání

Počáteční dávka přípravku Cyanokit se podává jako intravenózní infuze po dobu 15 minut.

Doba trvání intravenózní infuze druhé dávky se pohybuje od 15 minut (pro velmi nestabilní pacienty) až do 2 hodin v závislosti na stavu pacienta.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Žádné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba otravy kyanidem musí zahrnovat okamžité sledování průchodnosti dýchacích cest, adekvátního okysličování a hydratace, kardiiovaskulární podporu a zvládnutí záchvatů. Pozornost musí být věnována dekontaminačním opatřením v závislosti na způsobu expozice.

Cyanokit nenahrazuje terapii kyslíkem a jeho podání nesmí oddálit zavedení opatření vyjmenovaných výše.

Existence a rozsah otravy kyanidem nejsou často zpočátku známy. Běžně není dostupný rychlý krevní test potvrzující přítomnost kyanidu. Rozhodnutí o léčbě je třeba učinit na základě klinické anamnézy a/nebo známek a symptomů intoxikace kyanidem.

Otrava kyanidem může nastat po expozici kouřem z ohně v uzavřených prostorech, vdechnutím, požitím nebo dermální expozicí. Mezi zdroje otravy kyanidem patří kyanovodík a jeho soli, kyanogeny, včetně kyanogenních rostlin, alifatické nitrily nebo dlouhotrvající expozice nitroprusidem sodným.

Známky a symptomy otravy kyanidem

Obvyklé známky a symptomy otravy kyanidem jsou: nauzea, zvracení, bolest hlavy, změny mentálního stavu (např. zmatenost, dezorientace), svírání na hrudi, dyspnoe, tachypnoe nebo hyperpnoe (časná), bradypnoe nebo apnoe (pozdní), hypertenze (časná) nebo hypotenze (pozdní), kardiiovaskulární kolaps, záchvaty nebo kóma, mydriáza a plazmatická koncentrace laktátu > 8 mmol/l.

V případě hromadného neštěstí, například teroristického nebo chemického útoku, mohou symptomy paniky, mezi něž patří i tachypnoe a zvracení, imitovat časně známky otravy kyanidem. Přítomnost změn mentálního stavu (zmatenost a dezorientace) a/nebo mydriáza ukazují na skutečnou otravu kyanidem.

Nadýchání kouře

Ne všechny oběti nadýchání kouře musí nutně mít otravu kyanidem, může však být přítomna s popáleninami, traumatem a expozicí dalšími toxickými látkami, které zhoršují klinický obraz. Před podáním přípravku Cyanokit se doporučuje zkontrolovat, zda postižené osoby:

- byly vystaveny kouři z ohně v uzavřeném prostoru,
- mají kolem úst, nosu a/nebo ústní části hltanu černo od sazí,
- vykazují změny mentálního stavu.

Pokud se za těchto okolností vyskytuje hypotenze a/nebo koncentrace plazmatického laktátu je ≥ 10 mmol/l (vyšší než hodnota zmiňovaná v části známky a symptomy, vzhledem ke skutečnosti, že oxid uhelnatý přispívá ke vzniku laktátové acidémie), pak se s vysokou pravděpodobností jedná o otravu kyanovodíkem. V případě přítomnosti výše jmenovaných známek je třeba zahájit léčbu přípravkem Cyanokit bez prodlení a nečekat na výsledky vyšetření hladiny laktátu v plazmě.

Hypersenzitivní reakce

V případě hypersenzitivity na hydroxokobalamin nebo vitamín B₁₂ se musí před podáním přípravku Cyanokit zvážit přínosy a rizika léčby, neboť u pacientů, kteří dostávají hydroxokobalamin, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

Poruchy funkce ledvin

V moči zdravých dobrovolníků, jimž byl podáván hydroxokobalamin, byly zjištěny krystaly oxalátů. U pacientů léčených hydroxokobalaminem byly po potvrzené otravě kyanidem nebo při podezření na ni hlášeny případy akutního renálního selhání doprovázené akutní tubulární nekrózou, poruchou funkce ledvin a nálezem krystalů oxalátu vápenatého v moči. V některých případech bylo nutné provést hemodialýzu, aby se pacient zotavil (viz bod 4.8).

V rámci preventivních opatření je tedy třeba po podání přípravku Cyanokit provádět po 7 dní od začátku působení přípravku pravidelné sledování renální funkce (včetně hladiny dusíku močoviny v krvi a hladiny kreatininu v séru).

Zvýšení krevního tlaku.

U pacientů, kteří dostávají hydroxokobalamin se může vyskytnout přechodné, většinou asymptomatické zvýšení krevního tlaku. Největší zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno ke konci infuze (viz bod 4.8).

Vliv na stanovení koncentrace kyanidu v krvi

Hydroxokobalamin snižuje koncentraci kyanidu v krvi. Ačkoli stanovení koncentrace kyanidu v krvi není požadováno a nemělo by zpožďovat léčbu hydroxokobalaminem, může být užitečné pro dokumentaci otravy kyanidem. Jestliže je stanovení koncentrace kyanidu v krvi plánováno, doporučuje se odebrat vzorek krve ještě před zahájením léčby přípravkem Cyanokit.

Interference s hodnocením popálenin

Vzhledem ke své tmavě červené barvě může hydroxokobalamin způsobovat červené zabarvení kůže, které by mohlo ztěžovat hodnocení popálenin. Avšak kožní léze, edém a bolest indikují s vysokou pravděpodobností popáleniny.

Interference s laboratorními testy

Vzhledem ke své tmavě červené barvě může hydroxokobalamin interferovat s výsledky laboratorních vyšetření (např. klinická chemie, hematologie, koagulace a parametry moči). *In vitro* testy ukazují, že rozsah a doba trvání interference závisí na řadě faktorů, jako dávka hydroxokobalaminu, analyt,

koncentrace analytu, metodologie, analyzátor, koncentrace kobalaminů-(III) včetně kyanokobalaminu a z části i doba mezi odebráním vzorku a měřením.

Následující tabulka uvádí na základě *in vitro* studií a farmakokinetických údajů získaných na zdravých dobrovolnících ovlivnění výsledků laboratorních testů, které se může projevit po dávce 5 g hydroxokobalaminu. Lze očekávat, že interference po dávce 10 g bude trvat dalších až 24 hodin. Rozsah a doba trvání interference u pacientů otrávených kyanidem se může lišit v závislosti na závažnosti intoxikace. Výsledky se mohou mezi jednotlivými analyzátoři výrazně lišit, proto je třeba při hlášení a interpretaci laboratorních výsledků postupovat obezřetně.

Interference hydroxokobalaminu s laboratorními testy pozorované *in vitro*

Laboratorní parametr	Nebyla pozorována žádná interference	Uměle zvýšený*	Uměle snížený*	Nepředvídatelný***	Doba trvání interference po 5 g dávce
Klinická chemie	Vápník Sodík Draslík Chlorid Urea Gamaglutamyl transferáza (GGT)	Kreatinin Celkový a konjugovaný bilirubin** Triglyceridy Cholesterol Celkový protein Glukóza Albumin Alkalická fosfatáza	Alanin aminotransferáza (ALT) Amyláza	Fosfát Kyselina močová Aspartátaminotransferáza (AST) Kreatinkináza (CK) Kreatinkináza - izoenzym MB (CKMB) Laktátdehydrogenáza (LDH)	24 hodin s výjimkou bilirubinu (až 4 dny)
Hematologie	Erytrocyty Hematokrit Střední objem erytrocytu (MCV) Leukocyty Lymfocyty Monocyty Eozinofily Neutrofilny Trombocyty	Hemoglobin (Hb) Střední obsah hemoglobinu v erytrocytu (MCH) Střední barevná koncentrace (MCHC)			12-16 hodin
Koagulace				Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) Protrombinový čas (PT) Quick nebo INR	24 hodin

* $\geq 10\%$ interference pozorovaná alespoň na jednom analyzátoři

** uměle snížené pomocí diazo metody

*** nekonzistentní výsledky

Použité analyzátoři: 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)

Hydroxokobalamin může interferovat se všemi kolorimetrickými parametry moči. Účinek na tyto testy trvá obvykle 48 hodin po podání dávky 5 g, avšak může přetrvávat i déle. Při interpretaci výsledků močových kolorimetrických testů je třeba po dobu přítomnosti chromaturie postupovat obezřetně.

Interference s hemodialýzou

Hydroxokobalamin má tmavě červenou barvu, takže může způsobit vypnutí hemodialyzačního přístroje z důvodu chybného zjištění 'úniku krve'. Tuto skutečnost je nutno mít na paměti před zahájením hemodialýzy u pacientů léčených hydroxokobalaminem.

Použití s dalšími antidoty kyanidu

Bezpečnost podání dalších antidot kyanidu současně s přípravkem Cyanokit nebyla stanovena (viz bod 6.2). Jestliže se přijme rozhodnutí, že s přípravkem Cyanokit bude podáváno další antidotum kyanidu, nesmí se tyto léčivé přípravky podávat souběžně v téže infuzi (viz bod 6.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinky po každodenní expozici během organogeneze (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání hydroxokobalaminu těhotným ženám nejsou k dispozici a potenciální riziko pro člověka není známé.

Když se však vezme v úvahu:

- že se podávají ne více než dvě injekce hydroxokobalaminu,
- že otrava kyanidem je život ohrožující situace,
- že vhodná alternativní léčba není dostupná,

lze hydroxokobalamin těhotným ženám podat.

V případě známého těhotenství v době léčby přípravkem Cyanokit, nebo v případě, že se po léčbě přípravkem Cyanokit zjistí, že pacientka byla těhotná, jsou zdravotničtí pracovníci žádáni o okamžité hlášení expozice během těhotenství držiteli rozhodnutí o registraci a/nebo lékovým úřadům a o pečlivé sledování těhotenství a jeho výsledku.

Kojení

Protože hydroxokobalamin bude podáván v případech potenciálního ohrožení života, není kojení kontraindikací jeho použití. Údaje o kojených dětech nejsou k dispozici, a proto se doporučuje po podání přípravku Cyanokit přerušit kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích bylo účinku hydroxokobalaminu vystaveno 347 osob. V době podání hydroxokobalaminu bylo z těchto 347 osob u 245 pacientů podezření na otravu kyanidem. Zbývajících 102 jedinců byli zdraví dobrovolníci, kteří v době podání hydroxokobalaminu nebyli působení kyanidu vystaveni.

Seznam nežádoucích účinků

V souvislosti s užíváním přípravku Cyanokit byly hlášeny následující nežádoucí reakce. Vzhledem k omezeným dostupným údajům ale nelze provést hodnocení četnosti výskytu.

Poruchy krve a lymfatického systému

Snížení počtu lymfocytů.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce včetně angioneurotického edému, kožní vyrážka, kopřivka a svědění.

Psychiatrické poruchy

Neklid.

Poruchy nervového systému

Zhoršení paměti, závratě.

Poruchy oka

Otok, podráždění, zarudnutí.

Srdeční poruchy

Ventrikulární extrasystoly. U pacientů s otravou kyanidem bylo pozorováno zrychlení srdečního tepu.

Cévní poruchy

Přechodné zvýšení krevního tlaku, které obvykle odezní během několika hodin; návaly horka. U pacientů s otravou kyanidem bylo pozorováno snížení krevního tlaku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Pleurální výpotek, dyspnoe, stažené hrdlo, sucho v hrdle, nepříjemné pocity na hrudi.

Gastrointestinální poruchy

Abdominální dyskomfort, dyspepsie, průjem, zvracení, nauzea, dysfagie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Reverzibilní červené zbarvení kůže a sliznic: Většina pacientů zaznamenala tento nežádoucí účinek po dobu až 15 dní po podání přípravku Cyanokit.

Pustulózní vyrážky, které mohou přetrvávat i několik týdnů, které postihují zejména obličej a krk.

Poruchy ledvin a močových cest

- Akutní renální selhání doprovázené akutní tubulární nekrózou, poruchou funkce ledvin a nálezem krystalů oxalátu vápenatého v moči (viz bod 4.4).
- Chromaturie: Všichni pacienti měli tmavě červené zbarvení moči první tři dny následující po podání. Zbarvení moči může přetrvávat až 35 dní po podání přípravku Cyanokit (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bolest hlavy, reakce v místě vpichu, periferní edém.

Vyšetření

Cyanokit může způsobovat červené zabarvení plazmy, což může mít za následek umělé zvýšení nebo snížení hladin určitých laboratorních parametrů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Omezené údaje, které jsou k dispozici o dětech (ve věku 0 až 18 let) léčených hydroxokobalaminem, neukazovaly žádné rozdíly mezi bezpečnostním profilem hydroxokobalaminu u dospělých a u dětí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Byly podávány dávky ve výši až 15 g, aniž by u nich byly hlášeny nežádoucí účinky závislé na dávce. Jestliže dojde k předávkování, léčba se zaměří na zvládnutí symptomů. V takové situaci může být účinná hemodialýza, ale indikuje se pouze v případech významné toxicity související s hydroxokobalaminem. Vzhledem k tmavě červené barvě však může hydroxokobalamin narušovat funkci hemodialyzačního přístroje (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidota, ATC kód: V03AB33

Mechanismus účinku

Účinek hydroxokobalaminu při léčbě otravy kyanidem je založen na jeho schopnosti pevně vázat ionty kyanidu. Každá molekula hydroxokobalaminu může vázat jeden iont kyanidu substitucí hydroxy-ligandu navázaného na trojmocném iontu kobaltu za vzniku komplexu kyanokobalaminu. Kyanokobalamin je stabilní, netoxická sloučenina, která se vylučuje do moči.

Účinnost

Z etických důvodů nebyly provedeny žádné řízené studie účinnosti na lidech.

- Farmakologie na zvířatech

Účinnost hydroxokobalaminu byla zkoumána v kontrolované studii na dospělých psech otrávených kyanidem. Psi byli otráveni intravenózním podáním letální dávky kyanidu draselného. Psi dostali poté chlorid sodný 9 mg/ml, 75 mg/kg nebo 150 mg/kg hydroxokobalaminu, podaného intravenózně po dobu 7,5 minut. Dávky o velikosti 75 mg/kg a 150 mg/kg odpovídají přibližně 5 g, resp. 10 g hydroxokobalaminu u lidí, nikoli pouze na bázi tělesné hmotnosti, ale i na bázi C_{max} hydroxokobalaminu [celkové kobalaminy-(III), viz bod 5.2].

Přežití zaznamenané 4.hodinu a 14.den bylo výrazně vyšší u skupiny s dávkami hydroxokobalaminu 75 mg/kg a 150 mg/kg v porovnání se psy, kterým byl podáván pouze chlorid sodný 9 mg/ml:

Míra přežití u psů otrávených kyanidem

Parametr	Léčba		
	Chlorid sodný 9 mg/ml (N=17)	Hydroxokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Přežití 4.hodina, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Přežití 14.den, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologické vyšetření odhalilo mozkové léze, které byly konzistentní s hypoxií indukovanou kyanidem. Výskyt lézí na mozku byl výrazně nižší u psů, kteří dostávali 150 mg/kg hydroxokobalaminu, než u psů dostávajících 75 mg/kg hydroxokobalaminu nebo chlorid sodný 9 mg/ml.

Rychlá a úplná úprava hemodynamiky a poté i krevních plynů, pH a laktátu po otravě kyanidem pravděpodobně přispěla k lepším výsledkům u zvířat léčených hydroxokobalaminem. Hydroxokobalamin snížil celkovou koncentraci kyanidu v krvi z přibližně 120 nmol/ml na 30- 40 nmol/ml na konci infuze v porovnání s 70 nmol/ml u psů, kterým byl podáván pouze chlorid sodný 9 mg/ml.

- Pacienti s otravou kyanidem

Do klinické studie účinnosti hydroxokobalaminu jako antidota bylo zařazeno 245 pacientů s podezřením nebo přímo s diagnózou otravy kyanidem. Z 213 pacientů, u kterých byl znám výsledek, přežilo 58 %. Z 89 pacientů, kteří zemřeli, bylo 63 pacientů již na počátku nalezeno se srdeční zástavou, z čehož se dá usuzovat, že mnoho z těchto pacientů téměř jistě utrpělo nenapravitelné poškození mozku před podáním hydroxokobalaminu. Ze 144 pacientů bez počáteční srdeční zástavy, u kterých byl znám výsledek, přežilo 118 (82 %). Dále, u 34 pacientů s detekovanými koncentracemi kyanidu vyššími než letální dávka ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62 %) po léčbě hydroxokobalaminem přežilo. Podávání hydroxokobalaminu bylo obvykle provázeno normalizací krevního tlaku (systolický krevní tlak $> 90 \text{ mmHg}$) u 17 z 21 pacientů (81 %), kteří měli po expozici kyanidem nízký krevní tlak (systolický krevní tlak $> 0 \text{ a} \leq 90 \text{ mmHg}$). Z celkového počtu pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby možné provést neurologické vyšetření (96 pacientů ze 171 pacientů, u kterých byly před podáním hydroxokobalaminu neurologické symptomy), bylo u 51 pacientů (53 %) dostávajících hydroxokobalamin prokázáno zlepšení nebo celková úprava stavu.

- Starší pacienti

Asi 50 známých nebo předpokládaných obětí otravy kyanidem ve věku 65 a starších dostávalo v klinických studiích hydroxokobalamin. Obecně byla účinnost hydroxokobalaminu u těchto pacientů srovnatelná s účinností u mladších pacientů.

- Pediatriká populace

K dispozici je dokumentace o účinnosti u 54 pediatrických pacientů. Průměrný věk pediatrických pacientů byl šest let a průměrná dávka hydroxokobalaminu byla přibližně 120 mg/kg tělesné hmotnosti. Míra přežití, která byla 41 %, velmi závisela na klinické situaci. Z 20 pediatrických pacientů bez počáteční srdeční zástavy přežilo 18 (90 %), 4 z nich s následky. Obecně byla účinnost hydroxokobalaminu u pediatrických pacientů srovnatelná s účinností u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání přípravku Cyanokit, dochází k významné vazbě na plazmatické proteiny a fyziologické sloučeniny o nízké molekulové hmotnosti a vznikají různé komplexy kobalaminu (III) nahrazující hydroxy-ligand. Vzniklé kobalamin-(III) o nízké molekulové hmotnosti, včetně hydroxokobalaminu, se nazývají volné kobalamin-(III); součet volných a na protein vázaných

kobalaminů se nazývá celkové kobalaminy-(III). Aby expozice odpovídala expozici všemi deriváty, byla zkoumána farmakokinetika kobalaminů-(III) namísto hydroxokobalaminu, čemuž odpovídá jednotka koncentrace $\mu\text{g eq/ml}$ (tj. celý kobalamin-(III) bez specifického ligandu).

U zdravých dobrovolníků byla pozorována farmakokinetika proporcionální dávce intravenózně podaného přípravku Cyanokit v množství 2,5 až 10 g. Průměrná hodnota C_{max} volných kobalaminů byla $113 \mu\text{g eq/ml}$ a celkových kobalaminů-(III) $579 \mu\text{g eq/ml}$. Hodnoty byly stanoveny po dávce 5 g přípravku Cyanokit (doporučená počáteční dávka). Podobně byly stanoveny průměrné hodnoty C_{max} volných ($197 \mu\text{g eq/ml}$) a celkových ($995 \mu\text{g eq/ml}$) kobalaminů-(III) po dávce 10 g přípravku Cyanokit. Převažující průměrný poločas rozpadu volných a celkových kobalaminů-(III) byl přibližně 26 až 31 hodin po dávkách 5 g a 10 g.

Průměrné celkové množství kobalaminů-(III) vyloučených močí během 72 hodinového sběru bylo přibližně 60 % u dávky 5 g a přibližně 50 % u dávky 10 g přípravku Cyanokit. Celková vypočtená močová exkrece byla alespoň 60 až 70 % podané dávky. Většina močové exkrece byla vyloučena během prvních 24 hodin, červeně zbarvená moč byla však pozorována po dobu až 35 dní po intravenózní infuzi.

Když se normalizuje tělesná hmotnost, nejsou mezi mužskými a ženskými jedinci po podání 5 g nebo 10 g přípravku Cyanokit žádné velké rozdíly ve farmakokinetických parametrech volných a celkových kobalaminů-(III) v plazmě a moči.

U pacientů s otravou kyanidem se hydroxokobalamin pravděpodobně váže na kyanid a vytváří kyanokobalamin, který se vylučuje močí. Farmakokinetika celkových kobalaminů-(III) u této populace může být ovlivněna množstvím kyanidu v těle, protože bylo hlášeno, že u zdravých jedinců vykazuje kyanokobalamin 2-3 krát kratší poločas než celkové kobalaminy-(III).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U králíků po anestézi měl hydroxokobalamin hemodynamické účinky (zvýšený střední arteriální krevní tlak a celková periferní rezistence, snížený srdeční výdej) v souvislosti s jeho schopností vychytávat oxid dusnatý.

Na základě konvenčních studií toxicity a genotoxicity po podání jedné dávky a po opakovaném podávání, nebyla zjištěna žádná zvláštní rizika pro člověka. Bylo zjištěno, že hlavními cílovými orgány jsou ledviny a játra. Nálezy však byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za vyšší než maximální expozice u člověka, což svědčí o omezeném významu při klinickém použití. Jedná se zejména o fibrózu jater, která byla pozorována u psů po podávání hydroxokobalaminu po dobu 4 týdnů v dávce 300 mg/kg . Důležitost tohoto nálezu pro lidi je nepravděpodobná, protože takové případy nebyly hlášeny v krátkodobých studiích provedených s hydroxokobalaminem.

Vývojová toxicita, včetně teratogenity, byla pozorována u potkanů a králíků při dávkách 150 mg/kg a vyšších, podávaných denně během organogeneze. Dávka 150 mg/kg přibližně odpovídá maximální doporučené dávce pro člověka.

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu na mužskou nebo ženskou fertilitu, ani o peri- a postnatálním vývoji. Kancerogenní potenciál hydroxokobalaminu nebyl zkoumán.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Fyzikální inkompatibilita (tvorba částic) byla pozorována, když se smísil rozředěný roztok hydroxokobalaminu a následující léčivé přípravky: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, sodná sůl fenytoinu, propofol a thiopental.

Chemická inkompatibilita byla pozorována, když se smísil roztok rozpuštěného hydroxokobalaminu a následující léčivé přípravky: epinefrin (adrenalin), monohydrát lidokain-hydrochloridu, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, suxamethonium-chlorid, amiodaron-hydrochlorid, hydrogenuhličitan sodný, thiosíran sodný, dusitan sodný, a byla hlášena s kyselinou askorbovou.

Z toho plyne, že tyto a další léčivé přípravky nesmí být podány současně ve stejné infuzi jako hydroxokobalamin.

Současné podání hydroxokobalaminu a krevních přípravků (celá krev, erytrocyty oddělené od plazmy, koncentrát krevních destiček a čerstvá zmražená plazma) ve stejné infuzi se nedoporučuje.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Pro účely ambulantního použití může být přípravek Cyanokit vystaven po krátkou dobu teplotním rozdílům odpovídajícím běžnému transportu (15 dnů při teplotě v rozmezí 5°C až 40°C), transportu v poušti (4 dny při teplotě v rozmezí 5°C až 60°C) a zmrazování/rozmrazování (15 dní při teplotních rozdílech od -20°C až 40°C). Jestliže tyto dočasné podmínky nebyly dodrženy, přípravek se musí znehodnotit.

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 2°C až 40°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička typu II o objemu 250 ml se zátkou z bromobutylové pryže a hliníkovým víčkem s plastovým vrškem.

Jedno balení obsahuje dvě injekční lahvičky (každá injekční lahvička balená v lepenkové krabičce), dvě sterilní převodní zařízení, jeden sterilní intravenózní infuzní set a jeden sterilní krátký katétr pro podání dětem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Každá injekční lahvička se má rekonstituovat 100 ml ředidla pomocí dodaného sterilního převodního zařízení. Doporučeným ředidlem je injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Pouze pokud

není k dispozici injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je možné použít složený roztok mléčnanu sodného (Ringer-laktátový roztok) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

Injekční lahvičkou s přípravkem Cyanokit je třeba kývat a převracet po dobu alespoň 30 sekund, aby se roztok promísil. S lahvičkou se nesmí třást, neboť by se tvořila pěna, která by znesnadňovala kontrolu rekonstituce. Rekonstituovaný roztok je tmavě červený roztok a proto je možné, že v něm část nerozpuštěných částic nemusí být vidět. Proto použijte intravenózní infuzní set dodávaný v soupravě, který je opatřen správným filtrem, a naplňte ho rekonstituovaným roztokem. Tento postup opakujte, pokud je potřeba druhá injekční lahvička.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/420/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. listopadu 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cyanokit 5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 5 g.
Po rekonstituci s 200 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Tmavě červený krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba zjištěné nebo předpokládané otravy kyanidem u všech věkových kategorií.

Cyanokit se podává společně s příslušnými dekontaminačními a podpůrnými opatřeními (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka

Dospělí: Počáteční dávka přípravku Cyanokit je 5 g (200 ml, celkové množství rozředěného roztoku).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je počáteční dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Tělesná hmotnost v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počáteční dávka 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

Následná dávka

V závislosti na závažnosti otravy a na klinické odpovědi může být podána druhá dávka (viz bod 4.4).

Dospělí: Následná dávka přípravku Cyanokit je 5 g (200 ml, celkové množství rozředěného roztoku).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je následná dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Maximální dávka

Dospělí: Maximální celková doporučená dávka je 10 g.

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je maximální celková doporučená dávka 140 mg/kg, maximálně 10 g.

Porucha funkce ledvin a jater

Ačkoli bezpečnost a účinnost hydroxokobalaminu u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater nebyla zjišťována, přípravek Cyanokit se podává jako urgentní terapie pouze v akutních, život ohrožujících případech a u těchto pacientů není třeba upravovat dávku.

Způsob podání

Počáteční dávka přípravku Cyanokit se podává jako intravenózní infuze po dobu 15 minut.

Doba trvání intravenózní infuze druhé dávky se pohybuje od 15 minut (pro velmi nestabilní pacienty) až do 2 hodin v závislosti na stavu pacienta.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Žádné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba otravy kyanidem musí zahrnovat okamžité sledování průchodnosti dýchacích cest, adekvátního okysličování a hydratace, kardiiovaskulární podporu a zvládnutí záchvatů. Pozornost musí být věnována dekontaminačním opatřením v závislosti na způsobu expozice.

Cyanokit nenahrazuje terapii kyslíkem a jeho podání nesmí oddálit zavedení opatření vyjmenovaných výše.

Existence a rozsah otravy kyanidem nejsou často zpočátku známy. Běžně není dostupný rychlý krevní test potvrzující přítomnost kyanidu. Rozhodnutí o léčbě je třeba učinit na základě klinické anamnézy a/nebo známek a symptomů intoxikace kyanidem.

Otrava kyanidem může nastat po expozici kouřem z ohně v uzavřených prostorách, vdechnutím, požitím nebo dermální expozicí. Mezi zdroje otravy kyanidem patří kyanovodík a jeho soli, kyanogeny, včetně kyanogenních rostlin, alifatické nitrily nebo dlouhotrvající expozice nitroprusidem sodným.

Známky a symptomy otravy kyanidem

Obvyklé známky a symptomy otravy kyanidem jsou: nauzea, zvracení, bolest hlavy, změny mentálního stavu (např. zmatenost, dezorientace), svírání na hrudi, dyspnoe, tachypnoe nebo hyperpnoe (časná), bradypnoe nebo apnoe (pozdní), hypertenze (časná) nebo hypotenze (pozdní), kardiiovaskulární kolaps, záchvaty nebo kóma, mydriáza a plazmatická koncentrace laktátu > 8 mmol/l.

V případě hromadného neštěstí, například teroristického nebo chemického útoku, mohou symptomy paniky, mezi něž patří i tachypnoe a zvracení, imitovat časně známky otravy kyanidem. Přítomnost změn mentálního stavu (zmatenost a dezorientace) a/nebo mydriáza ukazují na skutečnou otravu kyanidem.

Nadýchání kouře

Ne všechny oběti nadýchání kouře musí nutně mít otravu kyanidem, může však být přítomna s popáleninami, traumatem a expozicí dalšími toxickými látkami, které zhoršují klinický obraz. Před podáním přípravku Cyanokit se doporučuje zkontrolovat, zda postižené osoby:

- byly vystaveny kouři z ohně v uzavřeném prostoru,
- mají kolem úst, nosu a/nebo ústní části hltanu černo od sazí,
- vykazují změny mentálního stavu.

Pokud se za těchto okolností vyskytuje hypotenze a/nebo koncentrace plazmatického laktátu je ≥ 10 mmol/l (vyšší než hodnota zmiňovaná v části známky a symptomy, vzhledem ke skutečnosti, že oxid uhelnatý přispívá ke vzniku laktátové acidémie), pak se s vysokou pravděpodobností jedná o otravu kyanovodíkem. V případě přítomnosti výše jmenovaných známek je třeba zahájit léčbu přípravkem Cyanokit bez prodlení a nečekat na výsledky vyšetření hladiny laktátu v plazmě.

Hypersenzitivní reakce

V případě hypersenzitivity na hydroxokobalamin nebo vitamín B₁₂ se musí před podáním přípravku Cyanokit zvážit přínosy a rizika léčby, neboť u pacientů, kteří dostávají hydroxokobalamin, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

Poruchy funkce ledvin

V moči zdravých dobrovolníků, jimž byl podáván hydroxokobalamin, byly zjištěny krystaly oxalátů. U pacientů léčených hydroxokobalaminem byly po potvrzené otravě kyanidem nebo při podezření na ni hlášeny případy akutního renálního selhání doprovázené akutní tubulární nekrózou, poruchou funkce ledvin a nálezem krystalů oxalátu vápenatého v moči. V některých případech bylo nutné provést hemodialýzu, aby se pacient zotavil (viz bod 4.8).

V rámci preventivních opatření je tedy třeba po podání přípravku Cyanokit provádět po 7 dní od začátku působení přípravku pravidelné sledování renální funkce (včetně hladiny dusíku močoviny v krvi a hladiny kreatininu v séru).

Zvýšení krevního tlaku.

U pacientů, kteří dostávají hydroxokobalamin se může vyskytnout přechodné, většinou asymptomatické zvýšení krevního tlaku. Největší zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno ke konci infuze (viz bod 4.8).

Vliv na stanovení koncentrace kyanidu v krvi

Hydroxokobalamin snižuje koncentraci kyanidu v krvi. Ačkoli stanovení koncentrace kyanidu v krvi není požadováno a nemělo by zpožďovat léčbu hydroxokobalaminem, může být užitečné pro dokumentaci otravy kyanidem. Jestliže je stanovení koncentrace kyanidu v krvi plánováno, doporučuje se odebrat vzorek krve ještě před zahájením léčby přípravkem Cyanokit.

Interference s hodnocením popálenin

Vzhledem ke své tmavě červené barvě může hydroxokobalamin způsobovat červené zabarvení kůže, které by mohlo ztěžovat hodnocení popálenin. Avšak kožní léze, edém a bolest indikují s vysokou pravděpodobností popáleniny.

Interference s laboratorními testy

Vzhledem ke své tmavě červené barvě může hydroxokobalamin interferovat s výsledky laboratorních vyšetření (např. klinická chemie, hematologie, koagulace a parametry moči). *In vitro* testy ukazují, že rozsah a doba trvání interference závisí na řadě faktorů, jako dávka hydroxokobalaminu, analyt,

koncentrace analytu, metodologie, analyzátor, koncentrace kobalaminů-(III) včetně kyanokobalaminu a z části i doba mezi odebráním vzorku a měřením.

Následující tabulka uvádí na základě *in vitro* studií a farmakokinetických údajů získaných na zdravých dobrovolnících ovlivnění výsledků laboratorních testů, které se může projevit po dávce 5 g hydroxokobalaminu. Lze očekávat, že interference po dávce 10 g bude trvat dalších až 24 hodin. Rozsah a doba trvání interference u pacientů otrávených kyanidem se může lišit v závislosti na závažnosti intoxikace. Výsledky se mohou mezi jednotlivými analyzátory výrazně lišit, proto je třeba při hlášení a interpretaci laboratorních výsledků postupovat obezřetně.

Interference hydroxokobalaminu s laboratorními testy pozorované *in vitro*

Laboratorní parametr	Nebyla pozorována žádná interference	Uměle zvýšený*	Uměle snížený*	Nepředvídatelný***	Doba trvání interference po 5 g dávce
Klinická chemie	Vápník Sodík Draslík Chlorid Urea Gamaglutamyl transferáza (GGT)	Kreatinin Celkový a konjugovaný bilirubin** Triglyceridy Cholesterol Celkový protein Glukóza Albumin Alkalická fosfatáza	Alanin aminotransferáza (ALT) Amyláza	Fosfát Kyselina močová Aspartátaminotransferáza (AST) Kreatinkináza (CK) Kreatinkináza - izoenzym MB (CKMB) Laktátdehydrogenáza (LDH)	24 hodin s výjimkou bilirubinu (až 4 dny)
Hematologie	Erytrocyty Hematokrit Střední objem erytrocytu (MCV) Leukocyty Lymfocyty Monocyty Eozinofily Neutrofilny Trombocyty	Hemoglobin (Hb) Střední obsah hemoglobinu v erytrocytu (MCH) Střední barevná koncentrace (MCHC)			12-16 hodin
Koagulace				Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) Protrombinový čas (PT) Quick nebo INR	24 hodin

* $\geq 10\%$ interference pozorovaná alespoň na jednom analyzátoru

** uměle snížené pomocí diazo metody

*** nekonzistentní výsledky

Použité analyzátory: 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)

Hydroxokobalamin může interferovat se všemi kolorimetrickými parametry moči. Účinek na tyto testy trvá obvykle 48 hodin po podání dávky 5 g, avšak může přetrvávat i déle. Při interpretaci výsledků močových kolorimetrických testů je třeba po dobu přítomnosti chromaturie postupovat obezřetně.

Interference s hemodialýzou

Hydroxokobalamin má tmavě červenou barvu, takže může způsobit vypnutí hemodialyzačního přístroje z důvodu chybného zjištění 'úniku krve'. Tuto skutečnost je nutno mít na paměti před zahájením hemodialýzy u pacientů léčených hydroxokobalaminem.

Použití s dalšími antidoty kyanidu

Bezpečnost podání dalších antidot kyanidu současně s přípravkem Cyanokit nebyla stanovena (viz bod 6.2). Jestliže se přijme rozhodnutí, že s přípravkem Cyanokit bude podáváno další antidotum kyanidu, nesmí se tyto léčivé přípravky podávat souběžně v téže infuzi (viz bod 6.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinky po každodenní expozici během organogeneze (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání hydroxokobalaminu těhotným ženám nejsou k dispozici a potenciální riziko pro člověka není známé.

Když se však vezme v úvahu:

- že se podávají ne více než dvě injekce hydroxokobalaminu,
- že otrava kyanidem je život ohrožující situace,
- že vhodná alternativní léčba není dostupná,

lze hydroxokobalamin těhotným ženám podat.

V případě známého těhotenství v době léčby přípravkem Cyanokit, nebo v případě, že se po léčbě přípravkem Cyanokit zjistí, že pacientka byla těhotná, jsou zdravotničtí pracovníci žádáni o okamžité hlášení expozice během těhotenství držiteli rozhodnutí o registraci a/nebo lékovým úřadům a o pečlivé sledování těhotenství a jeho výsledku.

Kojení

Protože hydroxokobalamin bude podáván v případech potenciálního ohrožení života, není kojení kontraindikací jeho použití. Údaje o kojených dětech nejsou k dispozici, a proto se doporučuje po podání přípravku Cyanokit přerušit kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích bylo účinku hydroxokobalaminu vystaveno 347 osob. V době podání hydroxokobalaminu bylo z těchto 347 osob u 245 pacientů podezření na otravu kyanidem. Zbývajících 102 jedinců byli zdraví dobrovolníci, kteří v době podání hydroxokobalaminu nebyli působení kyanidu vystaveni.

Seznam nežádoucích účinků

V souvislosti s užíváním přípravku Cyanokit byly hlášeny následující nežádoucí reakce. Vzhledem k omezeným dostupným údajům ale nelze provést hodnocení četnosti výskytu.

Poruchy krve a lymfatického systému

Snížení počtu lymfocytů.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce včetně angioneurotického edému, kožní vyrážka, kopřivka a svědění.

Psychiatrické poruchy

Neklid.

Poruchy nervového systému

Zhoršení paměti, závratě.

Poruchy oka

Otok, podráždění, zarudnutí.

Srdeční poruchy

Ventrikulární extrasystoly. U pacientů s otravou kyanidem bylo pozorováno zrychlení srdečního tepu.

Cévní poruchy

Přechodné zvýšení krevního tlaku, které obvykle odezní během několika hodin; návaly horka. U pacientů s otravou kyanidem bylo pozorováno snížení krevního tlaku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Pleurální výpotek, dyspnoe, stažené hrdlo, sucho v hrdle, nepříjemné pocity na hrudi.

Gastrointestinální poruchy

Abdominální dyskomfort, dyspepsie, průjem, zvracení, nauzea, dysfagie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Reverzibilní červené zbarvení kůže a sliznic: Většina pacientů zaznamenala tento nežádoucí účinek po dobu až 15 dní po podání přípravku Cyanokit.

Pustulózní vyrážky, které mohou přetrvávat i několik týdnů, které postihují zejména obličej a krk.

Poruchy ledvin a močových cest

- Akutní renální selhání doprovázené akutní tubulární nekrózou, poruchou funkce ledvin a nálezem krystalů oxalátu vápenatého v moči (viz bod 4.4).
- Chromaturie: Všichni pacienti měli tmavě červené zbarvení moči první tři dny následující po podání. Zbarvení moči může přetrvávat až 35 dní po podání přípravku Cyanokit (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bolest hlavy, reakce v místě vpichu, periferní edém.

Vyšetření

Cyanokit může způsobovat červené zabarvení plazmy, což může mít za následek umělé zvýšení nebo snížení hladin určitých laboratorních parametrů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Omezené údaje, které jsou k dispozici o dětech (ve věku 0 až 18 let) léčených hydroxokobalaminem, neukazovaly žádné rozdíly mezi bezpečnostním profilem hydroxokobalaminu u dospělých a u dětí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Byly podávány dávky ve výši až 15 g, aniž by u nich byly hlášeny nežádoucí účinky závislé na dávce. Jestliže dojde k předávkování, léčba se zaměří na zvládnutí symptomů. V takové situaci může být účinná hemodialýza, ale indikuje se pouze v případě významné toxicity související s hydroxokobalaminem. Vzhledem k tmavě červené barvě však může hydroxokobalamin narušovat funkce hemodialyzačního přístroje (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidota, ATC kód: V03AB33

Mechanismus účinku

Účinek hydroxokobalaminu při léčbě otravy kyanidem je založen na jeho schopnosti pevně vázat ionty kyanidu. Každá molekula hydroxokobalaminu může vázat jeden iont kyanidu substitucí hydroxy-ligandu navázaného na trojmocném iontu kobaltu za vzniku komplexu kyanokobalaminu. Kyanokobalamin je stabilní, netoxická sloučenina, která se vylučuje do moči.

Účinnost

Z etických důvodů nebyly provedeny žádné řízené studie účinnosti na lidech.

- Farmakologie na zvířatech

Účinnost hydroxokobalaminu byla zkoumána v kontrolované studii na dospělých psech otrávených kyanidem. Psi byli otráveni intravenózním podáním letální dávky kyanidu draselného. Psi dostali poté chlorid sodný 9 mg/ml, 75 mg/kg nebo 150 mg/kg hydroxokobalaminu, podaného intravenózně po dobu 7,5 minut. Dávky o velikosti 75 mg/kg a 150 mg/kg odpovídají přibližně 5 g, resp. 10 g hydroxokobalaminu u lidí, nikoli pouze na bázi tělesné hmotnosti, ale i na bázi C_{max} hydroxokobalaminu [celkové kobalaminy-(III), viz bod 5.2].

Přežití zaznamenané 4.hodinu a 14.den bylo výrazně vyšší u skupiny s dávkami hydroxokobalaminu 75 mg/kg a 150 mg/kg v porovnání se psy, kterým byl podáván pouze chlorid sodný 9 mg/ml:

Míra přežití u psů otrávených kyanidem

Parametr	Léčba		
	Chlorid sodný 9 mg/ml (N=17)	Hydroxokobalamin	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Přežití 4.hodina, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Přežití 14.den, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Histopatologické vyšetření odhalilo mozkové léze, které byly konzistentní s hypoxií indukovanou kyanidem. Výskyt lézí na mozku byl výrazně nižší u psů, kteří dostávali 150 mg/kg hydroxokobalaminu, než u psů dostávajících 75 mg/kg hydroxokobalaminu nebo chlorid sodný 9 mg/ml.

Rychlá a úplná úprava hemodynamiky a poté i krevních plynů, pH a laktátu po otravě kyanidem pravděpodobně přispěla k lepším výsledkům u zvířat léčených hydroxokobalaminem. Hydroxokobalamin snížil celkovou koncentraci kyanidu v krvi z přibližně 120 nmol/ml na 30- 40 nmol/ml na konci infuze v porovnání s 70 nmol/ml u psů, kterým byl podáván pouze chlorid sodný 9 mg/ml.

- Pacienti s otravou kyanidem

Do klinické studie účinnosti hydroxokobalaminu jako antidota bylo zařazeno 245 pacientů s podezřením nebo přímo s diagnózou otravy kyanidem. Z 213 pacientů, u kterých byl znám výsledek, přežilo 58 %. Z 89 pacientů, kteří zemřeli, bylo 63 pacientů již na počátku nalezeno se srdeční zástavou, z čehož se dá usuzovat, že mnoho z těchto pacientů téměř jistě utrpělo nenapravitelné poškození mozku před podáním hydroxokobalaminu. Ze 144 pacientů bez počáteční srdeční zástavy, u kterých byl znám výsledek, přežilo 118 (82 %). Dále, u 34 pacientů s detekovanými koncentracemi kyanidu vyššími než letální dávka ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$), 21 (62 %) po léčbě hydroxokobalaminem přežilo. Podávání hydroxokobalaminu bylo obvykle provázeno normalizací krevního tlaku (systolický krevní tlak $> 90 \text{ mmHg}$) u 17 z 21 pacientů (81 %), kteří měli po expozici kyanidem nízký krevní tlak (systolický krevní tlak $> 0 \text{ a } \leq 90 \text{ mmHg}$). Z celkového počtu pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby možné provést neurologické vyšetření (96 pacientů ze 171 pacientů, u kterých byly před podáním hydroxokobalaminu neurologické symptomy), bylo u 51 pacientů (53 %) dostávajících hydroxokobalamin prokázáno zlepšení nebo celková úprava stavu.

- Starší pacienti

Asi 50 známých nebo předpokládaných obětí otravy kyanidem ve věku 65 a starších dostávalo v klinických studiích hydroxokobalamin. Obecně byla účinnost hydroxokobalaminu u těchto pacientů srovnatelná s účinností u mladších pacientů.

- Pediatriká populace

K dispozici je dokumentace o účinnosti u 54 pediatrických pacientů. Průměrný věk pediatrických pacientů byl šest let a průměrná dávka hydroxokobalaminu byla přibližně 120 mg/kg tělesné hmotnosti. Míra přežití, která byla 41 %, velmi závisela na klinické situaci. Z 20 pediatrických pacientů bez počáteční srdeční zástavy přežilo 18 (90 %), 4 z nich s následky. Obecně byla účinnost hydroxokobalaminu u pediatrických pacientů srovnatelná s účinností u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání přípravku Cyanokit, dochází k významné vazbě na plazmatické proteiny a fyziologické sloučeniny o nízké molekulové hmotnosti a vznikají různé komplexy kobalaminu (III) nahrazující hydroxy-ligand. Vzniklé kobalamin-(III) o nízké molekulové hmotnosti, včetně hydroxokobalaminu, se nazývají volné kobalamin-(III); součet volných a na protein vázaných

kobalaminů se nazývá celkové kobalaminy-(III). Aby expozice odpovídala expozici všemi deriváty, byla zkoumána farmakokinetika kobalaminů-(III) namísto hydroxokobalaminu, čemuž odpovídá jednotka koncentrace $\mu\text{g eq/ml}$ (tj. celý kobalamin-(III) bez specifického ligandu).

U zdravých dobrovolníků byla pozorována farmakokinetika proporcionální dávce intravenózně podaného přípravku Cyanokit v množství 2,5 až 10 g. Průměrná hodnota C_{max} volných kobalaminů byla 113 $\mu\text{g eq/ml}$ a celkových kobalaminů-(III) 579 $\mu\text{g eq/ml}$. Hodnoty byly stanoveny po dávce 5 g přípravku Cyanokit (doporučená počáteční dávka). Podobně byly stanoveny průměrné hodnoty C_{max} volných (197 $\mu\text{g eq/ml}$) a celkových (995 $\mu\text{g eq/ml}$) kobalaminů-(III) po dávce 10 g přípravku Cyanokit. Převažující průměrný poločas rozpadu volných a celkových kobalaminů-(III) byl přibližně 26 až 31 hodin po dávkách 5 g a 10 g.

Průměrné celkové množství kobalaminů-(III) vyloučených močí během 72 hodinového sběru bylo přibližně 60 % u dávky 5 g a přibližně 50 % u dávky 10 g přípravku Cyanokit. Celková vypočtená močová exkrece byla alespoň 60 až 70 % podané dávky. Většina močové exkrece byla vyloučena během prvních 24 hodin, červeně zbarvená moč byla však pozorována po dobu až 35 dní po intravenózní infuzi.

Když se normalizuje tělesná hmotnost, nejsou mezi mužskými a ženskými jedinci po podání 5 g nebo 10 g přípravku Cyanokit žádné velké rozdíly ve farmakokinetických parametrech volných a celkových kobalaminů-(III) v plazmě a moči.

U pacientů s otravou kyanidem se hydroxokobalamin pravděpodobně váže na kyanid a vytváří kyanokobalamin, který se vylučuje močí. Farmakokinetika celkových kobalaminů-(III) u této populace může být ovlivněna množstvím kyanidu v těle, protože bylo hlášeno, že u zdravých jedinců vykazuje kyanokobalamin 2-3 krát kratší poločas než celkové kobalaminy-(III).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U králíků po anestézi měl hydroxokobalamin hemodynamické účinky (zvýšený střední arteriální krevní tlak a celková periferní rezistence, snížený srdeční výdej) v souvislosti s jeho schopností vychytávat oxid dusnatý.

Na základě konvenčních studií toxicity a genotoxicity po podání jedné dávky a po opakovaném podávání, nebyla zjištěna žádná zvláštní rizika pro člověka. Bylo zjištěno, že hlavními cílovými orgány jsou ledviny a játra. Nálezy však byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za vyšší než maximální expozice u člověka, což svědčí o omezeném významu při klinickém použití. Jedná se zejména o fibrózu jater, která byla pozorována u psů po podávání hydroxokobalaminu po dobu 4 týdnů v dávce 300 mg/kg. Důležitost tohoto nálezu pro lidi je nepravděpodobná, protože takové případy nebyly hlášeny v krátkodobých studiích provedených s hydroxokobalaminem.

Vývojová toxicita, včetně teratogenity, byla pozorována u potkanů a králíků při dávkách 150 mg/kg a vyšších, podávaných denně během organogeneze. Dávka 150 mg/kg přibližně odpovídá maximální doporučené dávce pro člověka.

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu na mužskou nebo ženskou fertilitu, ani o peri- a postnatálním vývoji. Kancerogenní potenciál hydroxokobalaminu nebyl zkoumán.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Fyzikální inkompatibilita (tvorba částic) byla pozorována, když se smísil rozředěný roztok hydroxokobalaminu a následující léčivé přípravky: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, sodná sůl fenytoinu, propofol a thiopental.

Chemická inkompatibilita byla pozorována, když se smísil roztok rozpuštěného hydroxokobalaminu a následující léčivé přípravky: epinefrin (adrenalin), monohydrát lidokain-hydrochloridu, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, suxamethonium-chlorid, amiodaron-hydrochlorid, hydrogenuhličitan sodný, thiosíran sodný, dusitan sodný, a byla hlášena s kyselinou askorbovou.

Z toho plyne, že tyto a další léčivé přípravky nesmí být podány současně ve stejné infuzi jako hydroxokobalamin.

Současné podání hydroxokobalaminu a krevních přípravků (celá krev, erytrocyty oddělené od plazmy, koncentrát krevních destiček a čerstvá zmražená plazma) ve stejné infuzi se nedoporučuje.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Pro účely ambulantního použití může být přípravek Cyanokit vystaven po krátkou dobu teplotním rozdílům odpovídajícím běžnému transportu (15 dnů při teplotě v rozmezí 5°C až 40°C), transportu v poušti (4 dny při teplotě v rozmezí 5°C až 60°C) a zmrazování/rozmrazování (15 dní při teplotních rozdílech od -20°C až 40°C). Jestliže tyto dočasné podmínky nebyly dodrženy, přípravek se musí znehodnotit.

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 2°C až 40°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička typu I o objemu 250 ml se zátkou z bromobutylové pryže a hliníkovým víčkem s plastovým vrškem.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku balenou v lepenkové krabičce, jedno sterilní převodní zařízení, jeden sterilní intravenózní infuzní set a jeden sterilní krátký katétr pro podání dětem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Každá injekční lahvička se má rekonstituovat s 200 ml ředidla pomocí dodaného sterilního převodního zařízení. Doporučeným ředidlem je injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Pouze pokud není k dispozici injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je možné použít složený roztok mléčnanu sodného (Ringer-laktátový roztok) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

Injekční lahvičkou s přípravkem Cyanokit je třeba kývat a převracet po dobu alespoň 1 minuty, aby se roztok promísil. S lahvičkou se nesmí třást, neboť by se tvořila pěna, která by znesnadňovala kontrolu rekonstituce. Rekonstituovaný roztok je tmavě červený roztok a proto je možné, že v něm část nerozpuštěných částic nemusí být vidět. Proto použijte intravenózní infuzní set dodávaný v soupravě, který je opatřen správným filtrem, a naplňte ho rekonstituovaným roztokem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/420/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. listopadu 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Nebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

Nebo

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyanokit 2,5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 2,5 g. Po rekonstituci se 100 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
Dvě injekční lahvičky
Dvě převodní zařízení.
Jeden intravenózní infuzní set.
Jeden krátký katetr pro podání dětem.

Souprava neobsahuje ředidlo.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Podmínky pro uchovávání pro ambulantní použití si přečtěte v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LEPENKOVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyanokit 2,5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 2,5 g. Po rekonstituci se 100 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cyanokit 2,5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 2,5 g. Po rekonstituci se 100 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok s obsahem hydroxokobalaminu 2,5 g.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ŠTÍTEK S UPOZORNĚNÍM PRO LÉKAŘE A ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

K připojení do lékařské dokumentace pacienta:

Tomuto pacientovi byl podán přípravek Cyanokit.

Přípravek Cyanokit může interferovat s hodnocením popálenin (červeně zabarvená kůže) a laboratorními testy a může způsobit vypnutí hemodialyzačních přístrojů (viz. Souhrn údajů o přípravku).“

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyanokit 5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ydroxocobalaminum 5 g. Po rekonstituci s 200 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička
Jedno převodní zařízení.
Jeden intravenózní infuzní set.
Jeden krátký katetr pro podání dětem.

Souprava neobsahuje ředidlo.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Podmínky pro uchovávání pro ambulantní použití si přečtěte v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LEPENKOVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyanokit 5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 5 g. Po rekonstituci s 200 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cyanokit 5 g prášek pro infuzní roztok
Hydroxocobalaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 5 g. Po rekonstituci s 200 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok s obsahem hydroxokobalaminu 5 g.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/420/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ŠTÍTEK S UPOZORNĚNÍM PRO LÉKAŘE A ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

„K připojení do lékařské dokumentace pacienta:

Tomuto pacientovi byl podán přípravek Cyanokit.

Přípravek Cyanokit může interferovat s hodnocením popálenin (červeně zbarvená kůže) a laboratorními testy a může způsobit vypnutí hemodialyzačních přístrojů (viz. Souhrn údajů o přípravku).“

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cyanokit 2,5 g prášek pro infuzní roztok hydroxocobalaminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Cyanokit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyanokit používat
3. Jak se přípravek Cyanokit používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cyanokit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cyanokit a k čemu se používá

Cyanokit obsahuje léčivou látku hydroxocobalaminum.

Cyanokit je protijed k léčbě zjištěné nebo předpokládané otravy kyanidem u všech věkových kategorií. Cyanokit se podává společně s příslušnými dekontaminačními a podpůrnými opatřeními.

Kyanid je vysoce jedovatá chemikálie. Otrava kyanidem může vzniknout, je-li člověk vystaven kouři z průmyslových požárů nebo požárů v domácnosti, vdechnutím nebo požitím kyanidu nebo po kontaktu kyanidu s kůží.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyanokit používat

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře nebo další zdravotnické pracovníky

- jestliže jste alergický na hydroxocobalamin nebo vitamín B₁₂. Před zahájením léčby přípravkem Cyanokit to musí vzít v úvahu.
- jestliže potřebujete provést následující:
 - krevní nebo močové testy. Cyanokit může pozměnit výsledky těchto testů.
 - hodnocení popálenin. Cyanokit může nepříznivě působit při hodnocení popálenin, jelikož způsobuje červené zabarvení pokožky.
 - hemodialýzu. Cyanokit může vést k vypnutí zařízení hemodialýzy, dokud není vyloučen z krve (minimálně 5,5 až 6,5 dni).
 - sledování funkce ledvin: Cyanokit může způsobit selhání ledvin a tvorbu krystalů v moči.

Další léčivé přípravky a přípravek Cyanokit

Informujte svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Podrobné informace pro lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky týkající se souběžného podání přípravku Cyanokit s dalšími přípravky najdete na konci této příbalové informace (viz Pokyny pro zacházení s přípravkem).

Těhotenství a kojení

Tento přípravek se používá v naléhavých případech. Může být podán během těhotenství a kojení. Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud jste byla během léčby přípravkem Cyanokit těhotná, nebo pokud se domníváte, že jste mohla být těhotná. Po léčbě přípravkem Cyanokit Vám Váš lékař doporučí přerušit kojení.

3. Jak se přípravek Cyanokit používá

Váš lékař nebo zdravotnický pracovník Vám podá přípravek Cyanokit infuzí do žíly. Můžete potřebovat jednu nebo dvě infuze.

První infuze přípravku Cyanokit Vám bude podávána po dobu 15 minut. U dospělých je úvodní dávka 5 g. U dětí je úvodní dávka 70 mg/kg tělesné hmotnosti až do maximální dávky 5 g. Jestliže budete potřebovat druhou infuzi, bude Vám podávána po dobu 15 minut až 2 hodin. To závisí na stupni závažnosti otravy. Maximální celková doporučená dávka je 10 g u dospělých a 140 g/kg u dětí, až do maximální dávky 10 g.

Podrobné informace pro lékaře nebo zdravotnického pracovníka týkající se přípravy infuze přípravku Cyanokit a o tom, jak stanovit dávku, najdete na konci této příbalové informace (viz Pokyny pro zacházení s přípravkem).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lze očekávat následující nežádoucí účinky (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Alergie (hypersenzitivita)

Informujte svého lékaře **okamžitě**, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, během nebo po ukončení léčby:

- otoky kolem očí, rtů, jazyka, hrdla nebo rukou
- potíže s dýcháním, chrapot, obtíže při mluvení
- zarudnutí kůže, pálicí vyrážka (kopřivka) nebo svědění.

Takové nežádoucí účinky mohou mít závažný charakter a potřebují okamžité vyšetření.

Problémy se srdcem a krevním tlakem

- příznaky jako bolest hlavy nebo závratě mohou být následkem zvýšení krevního tlaku. Zvýšení krevního tlaku nastává zejména na závěr léčby a obvykle se tlak upraví během několika hodin
- nepravidelný srdeční tep
- zarudnutí obličeje (návaly horka).

U pacientů s otravou kyanidem bylo též pozorováno snížení krevního tlaku a zrychlení srdečního tepu.

Problémy s dýcháním a na hrudi

- tekutina v hrudi (pleurální efúze)
- potíže s dýcháním
- pocit svírání hrdla

- sucho v hrdle
- tlak na hrudi.

Problémy s ledvinami a močovým ústrojím

- poškození ledvin, jako je akutní porucha funkce ledvin a tvorba krystalů v moči
- červené zbarvení moči

Moč všech pacientů bude mít zřetelné tmavě červené zbarvení po první tři dny následující po podání. Zbarvení moči může přetrvávat až 35 dní po podání přípravku Cyanokit. Toto červené zbarvení moči nemá žádné další důsledky pro Vaše tělo.

Gastrointestinální (trávicí) problémy

- nepříjemné pocity v oblasti žaludku
- špatné trávení
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- potíže při polykání.

Oční problémy

- otok, podráždění, zarudnutí.

Kožní reakce

- u většiny pacientů dojde k přechodnému červenému zbarvení kůže a sliznic, které může přetrvat po dobu až 15 dní po podání přípravku Cyanokit.
- vyrážka na kůži podobná puchýřům (puchýřnaté vyrážky). Ty mohou přetrvávat i několik týdnů a postihují zejména obličej a krk.
- zánět v místě podání infuze s lékem.

Ostatní nežádoucí účinky

- neklid
- problémy s pamětí
- závratě
- bolest hlavy
- otoky kotníků
- změny ve výsledcích krevních testů u určitých bílých krvinek (lymfocytů)
- zbarvená plazma, což může mít za následek umělé zvýšení nebo snížení hladin určitých laboratorních hodnot.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cyanokit uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce, lepenkové krabičce a krabici za {EXP}.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Pro účely ambulantního použití může být přípravek Cyanokit vystaven po krátkou dobu teplotním rozdílům odpovídajícím

- běžnému transportu (15 dnů při teplotě v rozmezí 5°C až 40°C)
- transportu v poušti (4 dny při teplotě v rozmezí 5°C až 60°C) a
- zmrazování/rozmrazování (15 dní při teplotních rozdílech od -20°C až 40°C)

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léku naleznete v části „Pokyny pro zacházení s přípravkem“ na konci této příbalové informace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cyanokit obsahuje

- Léčivou látkou je hydroxocobalaminum. Jedna injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 2,5 g. Po rekonstituci se 100 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxocobalaminu.
- Další složkou je kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Jak přípravek Cyanokit vypadá a co obsahuje toto balení

Cyanokit prášek pro infuzní roztok je tmavě červený krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce uzavřené zátkou z bromobutylové pryže a hliníkovým víčkem s plastovým vrškem.

Jedno balení obsahuje dvě injekční lahvičky (každá injekční lahvička balená v lepenkové krabičce), dvě sterilní převodní zařízení, jeden sterilní intravenózní infuzní set a jeden sterilní krátký katétr pro podání dětem.

Držitel rozhodnutí o registraci

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

Výrobce

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

Nebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

Nebo

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro zacházení s přípravkem

Léčba otravy kyanidem musí zahrnovat okamžité sledování průchodnosti dýchacích cest, adekvátního okysličování a hydratace, kardiovaskulární podporu a zvládnutí záchvatů. Pozornost musí být věnována dekontaminačním opatřením v závislosti na způsobu expozice.

Cyanokit nenahrazuje terapii kyslíkem a jeho podání nesmí oddálit zavedení opatření vyjmenovaných výše.

Existence a rozsah otravy kyanidem nejsou často zpočátku známé. Běžně není dostupný rychlý krevní test potvrzující přítomnost kyanidu. Jestliže je však stanovení koncentrace kyanidu v krvi plánováno, doporučuje se odebrat vzorek krve ještě před zahájením léčby přípravkem Cyanokit. Rozhodnutí o léčbě je třeba učinit na základě klinické anamnézy a/nebo známek a symptomů intoxikace kyanidem. Jestliže existuje klinické podezření na otravu kyanidem, důrazně se doporučuje, aby byl přípravek Cyanokit podán bez prodlení.

Příprava přípravku Cyanokit

Každá injekční lahvička se má rekonstituovat se **100 ml ředidla** pomocí dodaného sterilního převodního zařízení. Doporučeným ředidlem je **injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)**. Pouze pokud není k dispozici injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je možné použít složený roztok mléčnanu sodného (Ringer-laktátový roztok) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

Injekční lahvičkou s přípravkem Cyanokit je třeba kývat a převracet po dobu alespoň 30 sekund, aby se roztok promísil. S lahvičkou se nesmí třást, neboť by se tvořila pěna, která by znesnadňovala kontrolu rekonstituce. Rekonstituovaný roztok je tmavě červený roztok a je proto možné, že v něm část nerozpuštěných částic nemusí být vidět. Potom použijte intravenózní infuzní set dodávaný v soupravě, který je opatřen správným filtrem, a naplňte ho rekonstituovaným roztokem. Tento postup opakujte, pokud je potřeba druhá injekční lahvička.

Dávkování

Počáteční dávka

Dospělí: Počáteční dávka přípravku Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je počáteční dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Tělesná hmotnost v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počáteční dávka 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

Následná dávka

V závislosti na závažnosti otravy a na klinické odpovědi může být podána druhá dávka.

Dospělí: Následná dávka přípravku Cyanokit je 5 g (2 x 100 ml).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je následná dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Maximální dávka

Dospělí: Maximální celková doporučená dávka je 10 g.

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je maximální celková doporučená dávka 140 mg/kg, maximálně 10 g.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů není třeba dávku upravovat.

Způsob podání

Počáteční dávka přípravku Cyanokit se podává jako intravenózní infuze po dobu 15 minut.

Doba trvání intravenózní infuze druhé dávky se pohybuje od 15 minut (pro velmi nestabilní pacienty) až do 2 hodin v závislosti na stavu pacienta.

Současné užívání přípravku Cyanokit s jinými přípravky

Cyanokit se nesmí mísit s jinými rozpouštědly než s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), složeným roztokem mléčnanu sodného (Ringer-laktátovým roztokem) nebo s injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %).

Fyzikální a chemická inkompatibilita byla pozorována u několika vybraných léčivých přípravků, které se často používají při resuscitaci. Tyto a další léčivé přípravky nesmí být podány současně ve stejné infuzi jako hydroxokobalamin.

Jestliže se hydroxokobalamin podává současně s krevními přípravky (celá krev, erytrocyty oddělené od plazmy, koncentrát krevních destiček a čerstvá zmražená plazma), doporučuje se použít jinou infuzi (nejlépe na kontralaterálních končetinách).

Kombinace s dalšími antidoty kyanidu: Chemická inkompatibilita byla pozorována s thiosíranem sodným a dusitanem sodným. Jestliže se přijme rozhodnutí, že s přípravkem Cyanokit bude podáváno další antidotum kyanidu, nesmí se tyto léčivé přípravky podávat souběžně v téže infuzi.

Stabilita použití rekonstituovaného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 2°C až 40°C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cyanokit 5 g prášek pro infuzní roztok hydroxocobalaminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Cyanokit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyanokit používat
3. Jak se přípravek Cyanokit používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cyanokit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cyanokit a k čemu se používá

Cyanokit obsahuje léčivou látku hydroxocobalaminum.

Cyanokit je protijed k léčbě zjištěné nebo předpokládané otravy kyanidem u všech věkových kategorií. Cyanokit se podává společně s příslušnými dekontaminačními a podpůrnými opatřeními.

Kyanid je vysoce jedovatá chemikálie. Otrava kyanidem může vzniknout, je-li člověk vystaven kouři z průmyslových požárů nebo požárů v domácnosti, vdechnutím nebo požitím kyanidu nebo po kontaktu kyanidu s kůží.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyanokit používat

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře nebo další zdravotnické pracovníky

- jestliže jste alergický na hydroxocobalamin nebo vitamín B₁₂. Před zahájením léčby přípravkem Cyanokit to musí vzít v úvahu.
- jestliže potřebujete provést následující:
 - krevní nebo močové testy. Cyanokit může pozměnit výsledky těchto testů.
 - hodnocení popálenin. Cyanokit může nepříznivě působit při hodnocení popálenin, jelikož způsobuje červené zabarvení pokožky.
 - hemodialýzu. Cyanokit může vést k vypnutí zařízení hemodialýzy, dokud není vyloučen z krve (minimálně 5,5 až 6,5 dni).
 - sledování funkce ledvin: Cyanokit může způsobit selhání ledvin a tvorbu krystalů v moči.

Další léčivé přípravky a přípravek Cyanokit

Informujte svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Podrobné informace pro lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky týkající se souběžného podání přípravku Cyanokit s dalšími přípravky najdete na konci této příbalové informace (viz Pokyny pro zacházení s přípravkem).

Těhotenství a kojení

Tento přípravek se používá v naléhavých případech. Může být podán během těhotenství a kojení. Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud jste byla během léčby přípravkem Cyanokit těhotná, nebo pokud se domníváte, že jste mohla být těhotná. Po léčbě přípravkem Cyanokit Vám Váš lékař doporučí přerušit kojení.

3. Jak se přípravek Cyanokit používá

Váš lékař nebo zdravotnický pracovník Vám podá přípravek Cyanokit infuzí do žíly. Můžete potřebovat jednu nebo dvě infuze.

První infuze přípravku Cyanokit Vám bude podávána po dobu 15 minut. U dospělých je úvodní dávka 5 g. U dětí je úvodní dávka 70 mg/kg tělesné hmotnosti až do maximální dávky 5 g. Jestliže budete potřebovat druhou infuzi, bude Vám podávána po dobu 15 minut až 2 hodin. To závisí na stupni závažnosti otravy. Maximální celková doporučená dávka je 10 g u dospělých a 140 g/kg u dětí, až do maximální dávky 10 g.

Podrobné informace pro lékaře nebo zdravotnického pracovníka týkající se přípravy infuze přípravku Cyanokit a o tom, jak stanovit dávku, najdete na konci této příbalové informace (viz Pokyny pro zacházení s přípravkem).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lze očekávat následující nežádoucí účinky (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Alergie (hypersenzitivita)

Informujte svého lékaře **okamžitě**, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, během nebo po ukončení léčby:

- otoky kolem očí, rtů, jazyka, hrdla nebo rukou
- potíže s dýcháním, chrapot, obtíže při mluvení
- zarudnutí kůže, pálicí vyrážka (kopřivka) nebo svědění.

Takové nežádoucí účinky mohou mít závažný charakter a potřebují okamžité vyšetření.

Problémy se srdcem a krevním tlakem

- příznaky jako bolest hlavy nebo závratě mohou být následkem zvýšení krevního tlaku. Zvýšení krevního tlaku nastává zejména na závěr léčby a obvykle se tlak upraví během několika hodin
- nepravidelný srdeční tep
- zarudnutí obličeje (návaly horka).

U pacientů s otravou kyanidem bylo též pozorováno snížení krevního tlaku a zrychlení srdečního tepu.

Problémy s dýcháním a na hrudi

- tekutina v hrudi (pleurální efúze)
- potíže s dýcháním
- pocit svírání hrdla

- sucho v hrdle
- tlak na hrudi.

Problémy s ledvinami a močovým ústrojím

- poškození ledvin, jako je akutní porucha funkce ledvin a tvorba krystalů v moči
- červené zbarvení moči

Moč všech pacientů bude mít zřetelné tmavě červené zbarvení po první tři dny následující po podání. Zbarvení moči může přetrvávat až 35 dní po podání přípravku Cyanokit. Toto červené zbarvení moči nemá žádné další důsledky pro Vaše tělo.

Gastrointestinální (trávicí) problémy

- nepříjemné pocity v oblasti žaludku
- špatné trávení
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- potíže při polykání.

Oční problémy

- otok, podráždění, zarudnutí.

Kožní reakce

- u většiny pacientů dojde k přechodnému červenému zbarvení kůže a sliznic, které může přetrvat po dobu až 15 dní po podání přípravku Cyanokit.
- vyrážka na kůži podobná puchýřům (puchýřnaté vyrážky). Ty mohou přetrvávat i několik týdnů a postihují zejména obličej a krk.
- zánět v místě podání infuze s lékem.

Ostatní nežádoucí účinky

- neklid
- problémy s pamětí
- závratě
- bolest hlavy
- otoky kotníků
- změny ve výsledcích krevních testů u určitých bílých krvinek (lymfocytů)
- zbarvená plazma, což může mít za následek umělé zvýšení nebo snížení hladin určitých laboratorních hodnot.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cyanokit uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce, lepenkové krabičce a krabici za {EXP}.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Pro účely ambulantního použití může být přípravek Cyanokit vystaven po krátkou dobu teplotním rozdílům odpovídajícím

- běžnému transportu (15 dnů při teplotě v rozmezí 5°C až 40°C)
- transportu v poušti (4 dny při teplotě v rozmezí 5°C až 60°C) a
- zmrazování/rozmrazování (15 dní při teplotních rozdílech od -20°C až 40°C)

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léku naleznete v části „Pokyny pro zacházení s přípravkem“ na konci této příbalové informace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cyanokit obsahuje

- Léčivou látkou je hydroxocobalaminum. Injekční lahvička obsahuje hydroxocobalaminum 5 g. Po rekonstituci s 200 ml ředidla obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 25 mg hydroxokobalaminu.
- Další složkou je kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

Jak přípravek Cyanokit vypadá a co obsahuje toto balení

Cyanokit prášek pro infuzní roztok je tmavě červený krystalický prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce uzavřené zátkou z bromobutylové pryže a hliníkovým víčkem s plastovým vrškem.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku balenou v lepenkové krabičce, jedno sterilní převodní zařízení, jeden sterilní intravenózní infuzní set a jeden sterilní krátký katétr pro podání dětem.

Držitel rozhodnutí o registraci

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

Výrobce

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

Nebo

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgie

Nebo

SERB

40 Avenue George V

75008 Paris

Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro zacházení s přípravkem

Léčba otravy kyanidem musí zahrnovat okamžité sledování průchodnosti dýchacích cest, adekvátního okysličování a hydratace, kardiovaskulární podporu a zvládnutí záchvatů. Pozornost musí být věnována dekontaminačním opatřením v závislosti na způsobu expozice.

Cyanokit nenahrazuje terapii kyslíkem a jeho podání nesmí oddálit zavedení opatření vyjmenovaných výše.

Existence a rozsah otravy kyanidem nejsou často zpočátku známy. Běžně není dostupný rychlý krevní test potvrzující přítomnost kyanidu. Jestliže je však stanovení koncentrace kyanidu v krvi plánováno, doporučuje se odebrat vzorek krve ještě před zahájením léčby přípravkem Cyanokit. Rozhodnutí o léčbě je třeba učinit na základě klinické anamnézy a/nebo známek a symptomů intoxikace kyanidem. Jestliže existuje klinické podezření na otravu kyanidem, důrazně se doporučuje, aby byl přípravek Cyanokit podán bez prodlení.

Příprava přípravku Cyanokit

Injekční lahvička se má rekonstituovat se **200 ml ředidla** pomocí dodaného sterilního převodního zařízení. Doporučeným ředidlem je **injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)**. Pouze pokud není k dispozici injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je možné použít složený roztok mléčnanu sodného (Ringer-laktátový roztok) nebo injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

Injekční lahvičkou s přípravkem Cyanokit je třeba kývat a převracet po dobu alespoň 1 minuty, aby se roztok promísil. S lahvičkou se nesmí třást, neboť by se tvořila pěna, která by znesnadňovala kontrolu rekonstituce. Rekonstituovaný roztok je tmavě červený roztok a je proto možné, že v něm část nerozpuštěných částic nemusí být vidět. Potom použijte intravenózní infuzní set dodávaný v soupravě, který je opatřen správným filtrem, a naplňte ho rekonstituovaným roztokem.

Dávkování

Počáteční dávka

Dospělí: Počáteční dávka přípravku Cyanokit je 5 g (200 ml, celkové množství rozředěného roztoku).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je počáteční dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Tělesná hmotnost v kg	5	10	20	30	40	50	60
Počáteční dávka 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

Následná dávka

V závislosti na závažnosti otravy a na klinické odpovědi může být podána druhá dávka.

Dospělí: Následná dávka přípravku Cyanokit je 5 g (200 ml, celkové množství rozředěného roztoku).

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je následná dávka přípravku Cyanokit 70 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 5 g.

Maximální dávka

Dospělí: Maximální celková doporučená dávka je 10 g.

Pediatrická populace: U novorozenců až adolescentů (ve věku 0 až 18 let) je maximální celková doporučená dávka 140 mg/kg, maximálně 10 g.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů není třeba dávku upravovat.

Způsob podání

Počáteční dávka přípravku Cyanokit se podává jako intravenózní infuze po dobu 15 minut.

Doba trvání intravenózní infuze druhé dávky se pohybuje od 15 minut (pro velmi nestabilní pacienty) až do 2 hodin v závislosti na stavu pacienta.

Současné užívání přípravku Cyanokit s jinými přípravky

Cyanokit se nesmí mísit s jinými rozpouštědly než s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), složeným roztokem mléčnanu sodného (Ringer-laktátovým roztokem) nebo s injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %).

Fyzikální a chemická inkompatibilita byla pozorována u několika vybraných léčivých přípravků, které se často používají při resuscitaci. Tyto a další léčivé přípravky nesmí být podány současně ve stejné infuzi jako hydroxokobalamin.

Jestliže se hydroxokobalamin podává současně s krevními přípravky (celá krev, erytrocyty oddělené od plazmy, koncentrát krevních destiček a čerstvá zmražená plazma), doporučuje se použít jinou infuzi (nejlépe na kontralaterálních končetinách).

Kombinace s dalšími antidoty kyanidu: Chemická inkompatibilita byla pozorována s thiosíranem sodným a dusitanem sodným. Jestliže se přijme rozhodnutí, že s přípravkem Cyanokit bude podáváno další antidotum kyanidu, nesmí se tyto léčivé přípravky podávat souběžně v téže infuzi.

Stabilita použití rekonstituovaného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 2°C až 40°C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.