

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cyanokit 2,5 g innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni.

Eftir blöndun við 100 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Dökkrauður kristallaður stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar þegar vitað er eða grunur er um blásýrueitrun hjá öllum aldurshópum.

Ásamt lyfjagjöf með Cyanokit skal nota viðeigandi afmengunar- og stuðningsaðgerðir (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsskammtur

Fullorðnir: Upphafsskammtur af Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er upphafsskammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

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

Seinni skammtur

Eftir því hversu alvarleg eitrunin er og klínísk svörun reynist (sjá kafla 4.4), má gefa annan skammt.

Fullorðnir: Seinni skammtur af Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er seinni skammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

Hámarksskammtur

Fullorðnir: Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g.

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er hámarks ráðlagður heildarskammtur 140 mg/kg, en ekki yfir 10 g.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Þrátt fyrir að öryggi og verkun hýdroxókóbalamíns hafi ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi er Cyanokit aðeins gefið sem neyðarmeðferð við bráðar, lífshættulegar aðstæður og ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Upphafsskammtur af Cyanokit er gefinn sem innrennislislyf í bláæð á 15 mínútum.

Innrennislisþraði seinni skammtsins er á bilinu 15 mínútur (fyrir verulega óstöðuga sjúklinga) til 2 klst. byggt á ástandi sjúklings.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Engar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við blásýrueitrun þarf að athuga tafarlaust að öndunarvegir séu opnir, að nægt aðgengi súrefnis og vökva sé fyrir hendi, veita stuðning hvað varðar hjarta og æðarkerfi og meðhöndla flog. Íhuga skal afmengunaraðgerðir byggt á gerð og upptökum útsetningar fyrir cýaníði.

Cyanokit kemur ekki í stað súrefnismeðferðar og má ekki tefja framkvæmd ofantaldra aðgerða.

Í upphafi er oft óvíst um hvort um er að ræða blásýrueitrun og hversu alvarleg hún er. Ekki er til neitt almennt, hraðvirkt próf sem staðfestir cýaníð í blóði. Taka þarf ákvörðun um meðferð byggt á sjúkrasögu og/eða einkennum um blásýrueitrun.

Blásýrueitrun getur stafað af útsetningu fyrir reyk af eldi í lokuðu rými, innöndun, inntöku eða útsetningu húðar. Upptök blásýrueitrunar geta m.a. verið blásýra og blásýrusólt, cýanógen, þar með taldar plöntur sem innihalda cýanógen, alifatísk nítríl, eða langvarandi útsetning fyrir natríum nítróprússíði.

Einkenni um blásýrueitrun

Algeng einkenni um blásýrueitrun eru m.a.: ógleði, uppköst, höfuðverkur, breytt andlegt ástand (t.d. ringlun, vistarfirring), þrengli fyrir brjósti, mæði, hraðöndun eða oföndun (snemma), hægöndun eða öndunarstöðvun (seint), háþrýstingur (snemma) eða lágþrýstingur (seint), lost vegna hjartaáfalls, flog eða dá, ljósopsvíkkun og laktatstyrkur í blóðvökva > 8 mmól/l.

Ef fjöldi manns slasast eins og í kjölfar hryðjuverkastarfsemi eða neyðarástands vegna efnafræðilegrar mengunar getur ofsahræðsla eins og hraðöndun og uppköst líkst fyrstu merkjum um blásýrueitrun. Ef vart verður við breytt andlegt ástand (ringlun og vistarfirringu) og/eða ljósopsvíkkun gefur slíkt til kynna raunverulega blásýrueitrun.

Innöndun reyks

Ekki er víst að allir þeir einstaklingar sem verða fyrir innöndun reyks séu með blásýrueitrun, en hins vegar getur brunni, áverkar og útsetning fyrir öðrum eitrefnum komið í ljós sem gera klínískt ástand alvarlegra. Áður en Cyanokit er gefið er mælt með því að athuga hvort vart verður við eftirfarandi hjá viðkomandi einstaklingum:

- útsetning fyrir reyk á lokuðu svæði
- sót í kringum munn, nef og/eða munnkok
- breytt andlegt ástand

Við slíkar aðstæður bendir lágþrýstingur og/eða laktatstyrkur í blóðvökva ≥ 10 mmól/l (hærrí en fram kemur í kafla um einkenni þar sem kolmónoxíð eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu) sterklega til blásýrueitrunar. Ef ofantalin merki eru til staðar skal ekki tefja meðferð með Cyanokit til að mæla laktatstyrk í blóðvökva.

Ofnæmisviðbrögð

Þekkt ofnæmi fyrir hýdroxókóbalamíni eða B₁₂ vítamíni þarf að taka til greina við ávinnings-/áhættumat áður en Cyanokit er gefið þar sem ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram hjá sjúklingum sem fá hýdroxókóbalamín (sjá kafla 4.8).

Nýrnakvillar

Oxalatkrístillar hafa sést í þvagi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu hýdroxókóbalamín. Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar með bráðu pípludrepi, skertri nýrnastarfsemi og kalsíumoxalatkrístillum í þvagi hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með hýdroxókóbalamíni í kjölfar þekkrar eða grunaðrar blásýrueitrunar. Í sumum tilvikum þurfti blóðskilun að ná fram bata (sjá kafla 4.8).

Því skal til öryggis hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi (þ.m.t. blóðúreaníttri og kreatíníni í sermi) eftir gjöf Cyanokit fyrstu 7 dagana eftir að meðferð hefst.

Blóðþrýstingshækkun

Skammvinn hækkun blóðþrýstings, sem yfirleitt fylgja engin einkenni, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá hýdroxókóbalamín. Hámarks blóðþrýstingshækkun hefur komið fram í lok innrennslis (sjá kafla 4.8).

Áhrif á mælingu cýaníðs í blóði

Hýdroxókóbalamín lækkar styrk cýaníðs í blóði. Þó ekki sé þörf á að ákvarða styrk cýaníðs í blóði og að slíkt megi ekki verða til þess að tefja meðferð með hýdroxókóbalamíni getur slíkt reynst gagnlegt hvað varðar upplýsingaöflun um blásýrueitrun. Ef ætlunin er að ákvarða styrk cýaníðs í blóði er mælt með því að taka blóðprufu áður en meðferð með Cyanokit er hafin.

Truflun á brunamati

Þar sem hýdroxókóbalamín er dökkrautt að lit getur það valdið rauðum lit á húð og þar með truflað brunamat. Hins vegar benda húðmeín, bjúgur og sársauki sterklega til bruna.

Truflun á rannsóknarprófum

Þar sem hýdroxókóbalamín er dökkrautt að lit getur það truflað mælingar á rannsóknarstofu (t.d. hvað varðar klíníska efnafræði, blóðfræði, storknun og þvaggildi). *In vitro* próf gefa til kynna að vægi og lengd þessarar truflunar fari eftir ýmsum þáttum eins og skammti af hýdroxókóbalamíni, greiniefni, styrk greiniefnis, aðferðafræði, greiningartæki, styrk kóbalamína-(III) að meðtöldum cýanókóbalamíni og að hluta til tíminn sem líður á milli sýnatöku og mælingar.

Byggt á *in vitro* rannsóknum og lyfjahvarfaupplýsingum sem fengust hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum lýsir eftirfarandi tafla truflunum á rannsóknarprófum sem geta komið í ljós í kjölfar 5 g skammts af hýdroxókóbalamíni. Búast má við að truflun í kjölfar 10 g skammts vari í allt að sólarhring. Vægi og lengd truflunar hjá sjúklingum með blásýrueitrun geta verið mismunandi eftir því hversu alvarleg eitrunin er. Niðurstöður geta verið verulega breytilegar hjá mismunandi greiningartækjum og þess vegna þarf að sýna aðgát við skráningu og túlkun rannsóknarniðurstaðna.

In vitro truflanir af hýdroxókóbalamíni á rannsóknarprófum

Rannsóknargildi	Engin truflun kom fram	Fölsk aukning*	Fölsk minnkun*	Ófyrirsjáanlegt***	Lengd truflunar eftir 5 g skammt
Klínísk efnafræði	Kalsíum Natríum Kalíum Klóríð Þvagefni Gammaglútamýl transferasi (GGT)	Kreatínín Heildar- og bundinn gallrauði** Þríglýseríð Kólesteról Heildarprótein Glúkósi Albúmín Alkalískur fosfatasi	Alanín amínótransferasi (ALT) Amýlasi	Fosfat Þvagsýra Aspartat amínótransferasi (AST) Kreatín kínasi (CK) Kreatín kínasa ísóensím MB (CKMB) Laktat dehydógenasi (LDH)	24 klst., nema gallrauði (allt að 4 dagar)
Blóðfræði	Rauðkorn Blóðkornaskil Meðalrúmmál rauðra blóðkorna (MCV) Hvít blóðkorn Eitilfrumur Einkyrningar Eósínfíklar Daufkyrningar Blóðflögur	Blóðrauði (Hb) Meðalfjöldi rauðra blóðkorna (MCH) Meðalþéttni rauðra blóðkorna (MCHC)			12-16 klst.
Storknun				Virkjaður tromboplastíními (aPTT) Prótrombíními (PT) Quick eða INR gildi	24 klst.

* ≥ 10% truflana komu fram hjá minnst einu greiningartæki

** Fölsk minnkun þegar díasóaðferðin er notuð

*** Óstöðugar niðurstöður

Notuð greiningartæki: 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)

Hýdroxókóbalamín getur truflað öll litgreiningargildi hvað varðar þvag. Áhrifin á slík próf vara yfirleitt 48 klst. í kjölfar 5 g skammts en geta varað í lengri tíma. Sýna þarf aðgát við túlkun litgreiningarprófa á þvagi svo lengi sem litmiga er til staðar.

Truflun á blóðskilun

Vegna þess að hýdroxókóbalamín er hárautt á litinn, getur það valdið því að blóðskilunarvélar stöðvist vegna þess að þær nema ranglega 'blóðleka'. Þetta skal athuga áður en skilunarmeðferð er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxókóbalamíni.

Notkun ásamt öðrum cýaníðmóteitrum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við gjöf annarra cýaníðmóteitra samtímis Cyanokit (sjá kafla 6.2). Ef tekin er ákvörðun um að gefa önnur cýaníðmóteitur ásamt Cyanokit má ekki gefa þessi lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð (sjá kafla 6.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýraránnsóknir hafa leitt í ljós vanskapandi áhrif eftir daglega útsetningu allan tímann meðan á líffæramyndun stendur (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun hýdroxókóbalamíns á meðgöngu og hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Hins vegar, með eftirfarandi atriði í huga:

- að ekki skal gefa fleiri en tvær inndælingar af hýdroxókóbalamíni,
- að hætta er á hugsanlega lífshættulegu ástandi,
- að skortur er á öðrum meðferðum,

má gefa barnshafandi konu hýdroxókóbalamín.

Ef vitað er um þungun meðan á meðferð með Cyanokit stendur eða ef vitneskja fæst um þungun eftir að meðferð með Cyanokit er hætt, er heilbrigðisstarfsfólk beðið um að tilkynna markaðsleyfishafa og/eða heilbrigðisyfirvöldum tafarlaust um útsetningu á meðgöngu og fylgjast vandlega með þunguninni og niðurstöðu hennar.

Brjóstagjöf

Hýdroxókóbalamín skilst hugsanlega út í brjóstamjólk. Þar sem hýdroxókóbalamín er gefið við aðstæður sem geta reynst lífshættulegar er brjóstagjöf ekki frábending hvað varðar notkun þess. Þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um börn á brjósti, er mælt með að brjóstagjöf sé hætt eftir lyfjagjöf með Cyanokit.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samtals 347 einstaklingar voru útsettir fyrir hýdroxókóbalamíni í klínískum rannsóknum. Af þessum 347 einstaklingum var grunur um að 245 sjúklingar hefðu verið útsettir fyrir cýaníði á þeim tíma sem lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni fór fram. Hinir 102 einstaklingarnir voru heilbrigðir sjálfboðaliðar sem höfðu ekki verið útsettir fyrir cýaníði á þeim tíma sem lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni fór fram.

Listi yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við notkun Cyanokit. Það sem takmörkuð gögn liggja fyrir er hins vegar ekki hægt að framkvæma tíðnimat:

Blóð og eitlar

Lækkað hundraðshlutfall eitilfrumna.

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, húðútpot, ofsakláði og kláði.

Geðræn vandamál

Eirðarleysi.

Taugakerfi

Minnisskerðing; sundl.

Augu

Proti, erting, roði.

Hjarta

Aukaslög frá sleglum. Aukinn hjartsláttur kom fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Æðar

Skammvinn blóðþrýstingshækkun sem gengur venjulega yfir innan nokkurra klukkustunda; hitakóf. Blóðþrýstingslækkun kom fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Fleiðruvökvi, mæði, þrengsli í hálsi, þurrkur í hálsi, óþægindi fyrir brjósti.

Meltingarfæri

Óþægindi í kvið, meltingarónot, niðurgangur, uppköst, ógleði, kyngingartregða.

Húð og undirhúð

Afturkræf rauð litun á húð og slímhúð : flestir sjúklingar munu finna fyrir þessu allt að 15 dögum eftir lyfjagjöf með Cyanokit.

Graftarbólúútbrot sem geta varað í nokkrar vikur og koma fyrst og fremst fram í andliti og á hálsi.

Nýru og þvaghæri

- Bráð nýrnabilun með bráðu pípludrepi, skertri nýrnastarfsemi og kalsíumoxalatkrystöllum í þvagi (sjá kafla 4.4).
- Litmiga: hjá öllum sjúklingum kemur fram dökkrauður litur á þvagi sem er mjög greinilegur fyrstu þrjú dagana eftir lyfjagjöf. Litur á þvagi getur varað allt að 35 daga eftir lyfjagjöf með Cyanokit (sjá kafla 4.4).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Höfuðverkur; viðbrögð á stungustað; útlímabjúgur.

Rannsóknaniðurstöður

Cyanokit getur valdið rauðum lit á blóðvökva sem getur valdið falskri aukningu eða minnkun á ákveðnum rannsóknargildum (sjá kafla 4.4).

Börn

Takmarkaðar upplýsingar um börn (0 til 18 ára) sem fengu meðferð með hýdroxókóbalamíni sýndu ekki fram á mun á öryggi hýdroxókóbalamíns hjá fullorðnum og börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Gefnir hafa verið allt að 15 g skammtar án þess að tilkynnt hafi verið um sértækar skammtatengdar aukaverkanir. Ef ofskömmun kemur fyrir skal meðferð beinast að einkennum. Blóðskilun getur reynst árangursrík við slíkar aðstæður en eingöngu skal framkvæma hana ef um er að ræða verulega hýdroxókóbalamín-tengda eitrun. Hins vegar getur hýdroxókóbalamín, vegna hárauðs litar þess, truflað virkni blóðskilunarvéla (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn eitrunum, ATC-flokkur: V03AB33

Verkunarháttur

Virkni hýdroxókóbalamíns við meðferð á blásýrueitrun byggist á getu þess til að binda þétt cýaníð jónir. Hver hýdroxókóbalamín sameind getur bundið eina cýaníðjón með því að koma í stað hýdroxóbíndiefnisins sem tengist þrígildu kóbaltjóninni og mynda cýanókóbalamín. Cýanókóbalamín er ekki eitrad, stöðugt efnasamband sem skilst út í þvagi.

Verkun

Af siðfræðilegum ástæðum hafa engar samanburðarrannsóknir á verkun lyfsins verið framkvæmdar á mönnum.

- Lyfjafraeðilegar upplýsingar varðandi dýr

Virkni hýdroxókóbalamíns var rannsakað í samanburðarrannsókn á fullorðnum hundum með blásýrueitrun. Hundunum var gefinn banvænn skammtur af kalíumcýaníði með lyfjagjöf í bláæð. Hundarnir fengu svo 9 mg/ml natríumklóríð, 75 mg/kg eða 150 mg/kg af hýdroxókóbalamíni með lyfjagjöf í bláæð í 7,5 mínútur. 75 mg/kg og 150 mg/kg skammtarnir jafngilda u.þ.b. 5 g og 10 g af hýdroxókóbalamíni í þessari röð hjá mönnum, ekki aðeins hvað varðar líkamsþunga heldur einnig hvað varðar C_{max} gildi hýdroxókóbalamíns [heildarkóbalamín-(III), sjá kafla 5.2].

Lifun við 4. klst. og 14. dag var verulega meiri hjá hópunum sem fengu 75 mg/kg og 150 mg/kg hýdroxókóbalamín skammta en þeim hundum sem fengu 9 mg/ml natríumklóríð eitt og sér:

Lifun hunda með blásýrueitrun

Gildi	Meðferð		
	Natríumklóríð 9 mg/ml (N=17)	Hýdroxókóbalamín	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Lifun við 4. klst., N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Lifun við 14. dag, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Vefjarannsókn leiddi í ljós meinsemdir í heila sem voru í samræmi við súrefnisþurrð af völdum cýaníðs. Nýgengi meinsemda í heila var greinilega lægri hjá hundum sem höfðu fengið 150 mg/kg hýdroxókóbalamín heldur en hjá hundum sem höfðu fengið 75 mg/kg hýdroxókóbalamín eða 9 mg/ml natríumklóríð.

Snögg og algjör jöfnun blóðflæðis og síðan blóðgasa, pH-gildis og laktats í kjölfar blásýrueitrunar hafði líklega þau áhrif að niðurstöður urðu betri hjá dýrum sem gefið var hýdroxókóbalamín. Hýdroxókóbalamín dró úr heildarstyrk cýaníðs í blóði um u.þ.b. 120 nmól/ml til 30-40 nmól/ml við lok innrennslis miðað við 70 nmól/ml hjá hundum sem fengu 9 mg/ml natríumklóríð eitt og sér.

- Sjúklingar með blásýrueitrun

Samtals 245 sjúklingar, sem grunað var eða vitað var til að væru með blásýrueitrun, voru meðtaldnir í klínískum rannsóknum á verkun hýdroxókóbalamíns sem móteiturs. Hjá þeim 213 sjúklingum þar sem vitað var um niðurstöður var lifunin 58%. Af þeim 89 sjúklingum sem létust höfðu 63 fengið hjartastopp áður en hjálp barst en það bendir til þess að margir af þessum sjúklingum hafi nánast örugglega fengið ólæknanlegan heilaskaða áður en hýdroxókóbalamín var gefið. Meðal þeirra 144 sjúklinga, sem höfðu ekki greinst með hjartastopp, þar sem vitað var um niðurstöður, lifðu 118 (82%) af. Auk þess lifðu 21 (62%) af þeim 34 sjúklingum sem höfðu þekktan styrk cýaníðs hærri en sem nemur banvænum viðmiðunarmörkum ($\geq 100 \mu\text{mól/l}$) af í kjölfar eftirfarandi meðferðar með hýdroxókóbalamíni.

Lyfjagjöf hýdroxókóbalamíns var yfirleitt sett í samhengi við jöfnun blóðþrýstings (slagbilsblóðþrýstings $> 90 \text{ mmHg}$) hjá 17 af 21 sjúklingum (81%) sem voru með lágan blóðþrýsting (slagbilsblóðþrýsting > 0 og $\leq 90 \text{ mmHg}$) í kjölfar útsetningar fyrir cýaníði. Þar sem taugafræðilegt mat í lengri tíma var mögulegt (96 sjúklingar af þeim 171 sjúklingum sem sýndu taugaeinkenni fyrir lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni) sýndu 51 (53%) sjúklingar sem fengu hýdroxókóbalamín fram á bætt ástand eða fullan bata.

- Aldraðir

U.þ.b. 50 einstaklingar, 65 ára eða eldri, sem vitað var eða grunað var um að hefðu fengið blásýrueitrun, fengu hýdroxókóbalamín í klínískum rannsóknum. Yfirleitt var verkun af notkun hýdroxókóbalamíns svipaður hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum.

- Börn

Skráð gögn varðandi verkun liggja fyrir hvað varðar 54 börn. Meðalaldur barna var u.þ.b. sex ár og meðalskammtur hýdroxókóbalamíns var u.þ.b. 120 mg/kg líkamsþunga. Lifunartíðnin 41% fór að mjög miklu leyti eftir klínískum aðstæðum. Af þeim 20 börnum sem ekki greindust með hjartastopp lifðu 18 (90%) af og fundu 4 þeirra fyrir eftirstöðvum. Yfirleitt var verkun af notkun hýdroxókóbalamíns svipaður hjá börnum og hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Í kjölfar lyfjagjafar Cyanokit í bláæð binst það verulega blóðvökvapróteinum og lífeðlisfræðileg efnasambönd með lágum mólmassa koma fram og mynda mismunandi kóbalamín-(III) efnafléttur með því að koma í stað hýdroxóbíndiefnis. Þessi kóbalamín-(III)efni með lágum mólmassa sem myndast, þar með talið hýdroxókóbalamín, nefnast frjáls kóbalamín-(III); frjáls og próteinbundin kóbalamín til samans eru nefnd heildarkóbalamín-(III). Til að sýna fram á útsetningu fyrir öllum afleiddum efnunum voru lyfjahvörf kóbalamína-(III) rannsökuð í stað hýdroxókóbalamíns og til þess þurfti styrkeininguna $\mu\text{g eq/ml}$ (þ.e. kóbalamín-(III) eining án ákveðins bindiefnis).

Lyfjahvörf voru í samræmi við skammta í kjölfar lyfjagjafar af stökum skammti í bláæð af 2,5 til 10 g af Cyanokit hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðal C_{max} gildi frjálsra kóbalamína-(III) var 113 $\mu\text{g eq/ml}$ og heildarkóbalamína-(III) 579 $\mu\text{g eq/ml}$ og voru þessi gildi ákvörðuð í kjölfar skammts af 5 g Cyanokit (ráðlagður upphafsskammtur). Á svipaðan hátt var meðal C_{max} gildi frjálsra kóbalamína-(III), 197 $\mu\text{g eq/ml}$, og heildarkóbalamína-(III), 995 $\mu\text{g eq/ml}$, ákvarðað í kjölfar skammts

af 10 g Cyanokit. Meðal-helmingunartími frjálstra og heildarkóbalamína-(III) var u.þ.b. 26 til 31 klst. við 5 og 10 g skammta.

Meðal heildarmagn kóbalamína-(III) sem skildust út í þvagi á 72 klst. söfnunartíma var u.þ.b. 60% af 5 g skammti og u.þ.b. 50% af 10 g skammti af Cyanokit. Á heildina litið var heildarútskilnaður í þvagi reiknaður sem minnst 60 til 70% af þeim skammti sem var gefinn. Útskilnaður í þvagi fór að mestu leyti fram á fyrsta sólarhringnum en rauður litur sást á þvagi í allt að 35 daga í kjölfar innrennslis í bláæð.

Þegar lyfið var aðlagð líkamsþunga kom engin verulegur munur fram hjá körlum og konum hvað varðar lyfjahvörf frjálstra og heildarkóbalamína-(III) í blóðvökva og þvagi í kjölfar lyfjagjafar með 5 g eða 10 g Cyanokit.

Hjá sjúklingum með blásýrueitrun er búist við að hýdroxókóbalamín bindi cýaníð til þess að mynda cýanókóbalamín sem skilst út í þvagi. Lyfjahvörf heildarkóbalamína-(III) hjá þessum hópi geta orðið fyrir áhrifum af magni cýaníðs í líkamanum þar sem tilkynnt var um 2-3 sinnum lægri helmingunartíma cýanókóbalamíns heldur en heildarkóbalamína-(III) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá svæfðum kanínum hafði hýdroxókóbalamín áhrif á blóðflæði (hækkun meðalblóðþrýstings í slagæðum og heildarviðnáms æðakerfis, minnkað hjartaútfall) vegna eiginleika þess að draga úr köfnunarefnisoxíði í blóði.

Ekkert bendir til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni. Lifur og nýru voru helstu marklíffærin. Hins vegar fengust aðeins niðurstöður við skömmtun sem er talin meiri en hámarksskömmtun fyrir menn, sem gefur til kynna takmarkað mikilvægi hvað varðar klíniska notkun. Einkum varð vart við bandvefsaukningu í lifur hjá hundum í kjölfar lyfjagjafar með hýdroxókóbalamíni í 4 vikur við 300 mg/kg. Ólíklegt er að þessar niðurstöður skipti máli fyrir menn þar sem þær komu ekki fram við styttri rannsóknir, sem framkvæmdar voru með hýdroxókóbalamíni.

Eituráhrif á þroska, svo sem vanskapandi áhrif, komu í ljós hjá rottum og kanínum við skammta sem námu 150 mg/kg og hærrí og gefnir voru daglega meðan á líffæramyndun stóð. Skammtur sem nemur 150 mg/kg samsvarar u.þ.b. ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn.

Engin gögn liggja fyrir varðandi frjósemi karla og kvenna eða þroska um og eftir fæðingu. Hýdroxókóbalamín hefur ekki verið rannsakað m.t.t. krabbameinsvaldandi áhrifa þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

6.2 Ósamrýmanleiki

EKKI MÁ BLANDA ÞESSU LYFI SAMAN VIÐ ÖNNUR LYF EN ÞAU SEM NEFND ERU Í KAFLA 6.6.

Eðlisfræðilegur ósamrýmanleiki (myndun agna) kom fram við blöndun hýdroxókóbalamín blandaðrar lausnar við eftirfarandi lyf: díazepam, dóbútamín, dópamín, fentanýl, nítróglýserín, pentóbarbítal, fenýtoín natríum, própófól og tíópental.

Efnafræðilegur ósamrýmanleiki kom fram við blöndun hýdroxókóbalamín blandaðrar lausnar við eftirfarandi lyf: adrenalín (epínefrín), lidókaín hýdróklóríð, adenósín, atrópín, midazolam, ketamín,

succinýlklórlínklóríð, amíóðarón hýdróklóríð, natríumbíkarbónat, natríumtíósúlfat, natríumnítrít, og tilkynnt hefur verið um slíkt með askorbínsýru.

Þar af leiðandi má ekki gefa þessi eða önnur lyf samtímis um sömu slöngu í bláæð og hýdroxókóbalamín.

Samtímis lyfjagjöf hýdroxókóbalamíns og blóðs eða blóðhluta (heilblóð, rauðkornaþykkni, blóðflagnaþykkni og ferskan frosinn blóðvökva) um sömu slöngu í bláæð er ekki ráðlögð.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Við notkun utan sjúkrahúsa má Cyanokit verða fyrir skammvinnnum hitabreytingum við venjulegan flutning (15 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 40°C), flutning í eyðimörk (4 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 60°C) og frost/þíðingu til skiptis (15 dagar við hitastig á bilinu -20°C til 40°C). Ef komið er fram yfir þessi tímaskilyrði skal fleygja lyfinu.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar eftir blöndun með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð við notkun í 6 klst. við 2°C til 40°C hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef það er ekki notað samstundis er geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega að vera hámark 6 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust 250 ml hettuglas úr gleri af gerð II sem lokað er með brómóbútýl gúmmítappa og álloki, með plastloki.

Hver pakkning inniheldur tvö hettuglös (hverju hettuglasi er pakkað í eina pappaöskju), tvo sæfða tengibúnaði, eitt sæft sett fyrir innrennsli í bláæð og einn sæfðan, stuttan legg til lyfjagjafar fyrir börn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Blanda þarf hverju hettuglasi við 100 ml af þynningarefni og nota til þess meðfylgjandi sæfðan tengibúnað. Mælt er með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem þynningarefni. Aðeins ef 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð stungulyf, lausn fæst ekki má nota laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Sveifla eða hvolfa skal Cyanokit hettuglasinu í minnst 30 sekúndur til að blanda lausnina. Ekki má hrista það því ef hettuglasið er hrist getur slíkt myndað froðu og því gert erfiðara fyrir að athuga blöndun. Þar sem blönduð lausnin er dökkrauð lausn er hugsanlegt að sumar óleysanlegar agnir sjáist ekki. Síðan á að nota sett fyrir innrennsli í bláæð sem fylgir búnaðinum, þar sem það inniheldur viðeigandi síu og fylla með blönduðu lausninni. Ef á þarf að halda endurtakið þetta ferli með seinna hettuglasinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. nóvember 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júlí 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Cyanokit 5 g innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hettuglasið inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni.

Eftir blöndun við 200 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Dökkrauður kristallaður stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar þegar vitað er eða grunur er um blásýrueitrun hjá öllum aldurshópum.

Ásamt lyfjagjöf með Cyanokit skal nota viðeigandi afmengunar- og stuðningsaðgerðir (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsskammtur

Fullorðnir: Upphafsskammtur af Cyanokit er 5 g (200 ml, heildarrúmmál blandaðrar lausnar).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er upphafsskammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

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

Seinni skammtur

Eftir því hversu alvarleg eitrunin er og klínísk svörun reynist (sjá kafla 4.4), má gefa annan skammt.

Fullorðnir: Seinni skammtur af Cyanokit er 5 g (200 ml, heildarrúmmál blandaðrar lausnar).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er seinni skammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

Hámarksskammtur

Fullorðnir: Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g.

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er hámarks ráðlagður heildarskammtur 140 mg/kg, en ekki yfir 10 g.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Þrátt fyrir að öryggi og verkun hýdroxókóbalamíns hafi ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi er Cyanokit aðeins gefið sem neyðarmeðferð við bráðar, lífshættulegar aðstæður og ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Upphafsskammtur af Cyanokit er gefinn sem innrennslislyf í bláæð á 15 mínútum.

Innrennslishraði seinni skammtsins er á bilinu 15 mínútur (fyrir verulega óstöðuga sjúklinga) til 2 klst. byggt á ástandi sjúklings.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Engar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við blásýrueitrun þarf að athuga tafarlaust að öndunarvegir séu opnir, að nægt aðgengi súrefnis og vökva sé fyrir hendi, veita stuðning hvað varðar hjarta og æðarkerfi og meðhöndla flog. Íhuga skal afmengunaraðgerðir byggt á gerð og upptökum útsetningar fyrir cýaníði.

Cyanokit kemur ekki í stað súrefnismeðferðar og má ekki tefja framkvæmd ofantaldra aðgerða.

Í upphafi er oft óvíst um hvort um er að ræða blásýrueitrun og hversu alvarleg hún er. Ekki er til neitt almennt, hraðvirkt próf sem staðfestir cýaníð í blóði. Taka þarf ákvörðun um meðferð byggt á sjúkrasögu og/eða einkennum um blásýrueitrun.

Blásýrueitrun getur stafað af útsetningu fyrir reyk af eldi í lokuðu rými, innöndun, inntöku eða útsetningu húðar. Upptök blásýrueitrunar geta m.a. verið blásýra og blásýrusólt, cýanógen, þar með taldar plöntur sem innihalda cýanógen, alifatísk nítríl, eða langvarandi útsetning fyrir natríum nítróprússíði.

Einkenni um blásýrueitrun

Algeng einkenni um blásýrueitrun eru m.a.: ógleði, uppköst, höfuðverkur, breytt andlegt ástand (t.d. ringlun, vistarfirring), þrengli fyrir brjósti, mæði, hraðöndun eða oföndun (snemma), hægöndun eða öndunarstöðvun (seint), háþrýstingur (snemma) eða lágþrýstingur (seint), lost vegna hjartaáfalls, flog eða dá, ljósopsvíkkun og laktatstyrkur í blóðvökva > 8 mmól/l.

Ef fjöldi manns slasast eins og í kjölfar hryðjuverkastarfsemi eða neyðarástands vegna efnafræðilegrar mengunar getur ofsahræðsla eins og hraðöndun og uppköst líkst fyrstu merkjum um blásýrueitrun. Ef vart verður við breytt andlegt ástand (ringlun og vistarfirringu) og/eða ljósopsvíkkun gefur slíkt til kynna raunverulega blásýrueitrun.

Innöndun reyks

Ekki er víst að allir þeir einstaklingar sem verða fyrir innöndun reyks séu með blásýrueitrun, en hins vegar getur brunni, áverkar og útsetning fyrir öðrum eitrefnum komið í ljós sem gera klínískt ástand alvarlegra. Áður en Cyanokit er gefið er mælt með því að athuga hvort vart verður við eftirfarandi hjá viðkomandi einstaklingum:

- útsetning fyrir reyk á lokuðu svæði
- sót í kringum munn, nef og/eða munnkok
- breytt andlegt ástand

Við slíkar aðstæður bendir lágþrýstingur og/eða laktatstyrkur í blóðvökva ≥ 10 mmól/l (hærrí en fram kemur í kafla um einkenni þar sem kolmónoxíð eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu) sterklega til blásýrueitrunar. Ef ofantalin merki eru til staðar skal ekki tefja meðferð með Cyanokit til að mæla laktatstyrk í blóðvökva.

Ofnæmisviðbrögð

Þekkt ofnæmi fyrir hýdroxókóbalamíni eða B₁₂ vítamíni þarf að taka til greina við ávinnings-/áhættumat áður en Cyanokit er gefið þar sem ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram hjá sjúklingum sem fá hýdroxókóbalamín (sjá kafla 4.8).

Nýrnakvillar

Oxalatkrystallar hafa sést í þvagi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu hýdroxókóbalamín. Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar með bráðu pípludrepi, skertri nýrnastarfsemi og kalsíumoxalatkrystöllum í þvagi hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með hýdroxókóbalamíni í kjölfar þekkrar eða grunaðrar blásýrueitrunar. Í sumum tilvikum þurfti blóðskilun að ná fram bata (sjá kafla 4.8).

Því skal til öryggis hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi (þ.m.t. blóðúreaníttri og kreatíníni í sermi) eftir gjöf Cyanokit fyrstu 7 dagana eftir að meðferð hefst.

Blóðþrýstingshækkun

Skammvinn hækkun blóðþrýstings, sem yfirleitt fylgja engin einkenni, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá hýdroxókóbalamín. Hámarks blóðþrýstingshækkun hefur komið fram í lok innrennslis (sjá kafla 4.8).

Áhrif á mælingu cýaníðs í blóði

Hýdroxókóbalamín lækkar styrk cýaníðs í blóði. Þó ekki sé þörf á að ákvarða styrk cýaníðs í blóði og að slíkt megi ekki verða til þess að tefja meðferð með hýdroxókóbalamíni getur slíkt reynst gagnlegt hvað varðar upplýsingaöflun um blásýrueitrun. Ef ætlunin er að ákvarða styrk cýaníðs í blóði er mælt með því að taka blóðprufu áður en meðferð með Cyanokit er hafin.

Truflun á brunamati

Þar sem hýdroxókóbalamín er dökkrautt að lit getur það valdið rauðum lit á húð og þar með truflað brunamat. Hins vegar benda húðmeini, bjúgur og sársauki sterklega til bruna.

Truflun á rannsóknarprófum

Þar sem hýdroxókóbalamín er dökkrautt að lit getur það truflað mælingar á rannsóknarstofu (t.d. hvað varðar klíníska efnafræði, blóðfræði, storknun og þvaggildi). *In vitro* próf gefa til kynna að vægi og lengd þessarar truflunar fari eftir ýmsum þáttum eins og skammti af hýdroxókóbalamíni, greiniefni, styrk greiniefnis, aðferðafræði, greiningartæki, styrk kóbalamína-(III) að meðtöldum cýanókóbalamíni og að hluta til tíminn sem líður á milli sýnatöku og mælingar.

Byggt á *in vitro* rannsóknum og lyfjahvarfaupplýsingum sem fengust hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum lýsir eftirfarandi tafla truflunum á rannsóknarprófum sem geta komið í ljós í kjölfar 5 g skammts af hýdroxókóbalamíni. Búast má við að truflun í kjölfar 10 g skammts vari í allt að sólarhring. Vægi og lengd truflunar hjá sjúklingum með blásýrueitrun geta verið mismunandi eftir því hversu alvarleg eitrunin er. Niðurstöður geta verið verulega breytilegar hjá mismunandi greiningartækjum og þess vegna þarf að sýna aðgát við skráningu og túlkun rannsóknarniðurstaðna.

In vitro truflanir af hýdroxókóbalamíni á rannsóknarprófum

Rannsóknargildi	Engin truflun kom fram	Fölsk aukning*	Fölsk minnkun*	Ófyrirsjáanlegt***	Lengd truflunar eftir 5 g skammt
Klínísk efnafræði	Kalsíum Natríum Kalíum Klóríð Þvagefni Gammaglútamýl transferasi (GGT)	Kreatínín Heildar- og bundinn gallrauði** Þríglýseríð Kólesteról Heildarprótein Glúkósi Albúmín Alkalískur fosfatasi	Alanín amínótransferasi (ALT) Amýlasi	Fosfat Þvagsýra Aspartat amínótransferasi (AST) Kreatín kínasi (CK) Kreatín kínasa ísóensím MB (CKMB) Laktat dehydógenasi (LDH)	24 klst., nema gallrauði (allt að 4 dagar)
Blóðfræði	Rauðkorn Blóðkornaskil Meðalrúmmál rauðra blóðkorna (MCV) Hvít blóðkorn Eitilfrumur Einkyrningar Eósínfíklar Daufkyrningar Blóðflögur	Blóðrauði (Hb) Meðalfjöldi rauðra blóðkorna (MCH) Meðalþéttni rauðra blóðkorna (MCHC)			12-16 klst.
Storknun				Virkjaður tromboplastíními (aPTT) Prótrombíními (PT) Quick eða INR gildi	24 klst.

* ≥ 10% truflana komu fram hjá minnst einu greiningartæki

** Fölsk minnkun þegar díasóaðferðin er notuð

*** Óstöðugar niðurstöður

Notuð greiningartæki: 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)

Hýdroxókóbalamín getur truflað öll litgreiningargildi hvað varðar þvag. Áhrifin á slík próf vara yfirleitt 48 klst. í kjölfar 5 g skammts en geta varað í lengri tíma. Sýna þarf aðgát við túlkun litgreiningarprófa á þvagi svo lengi sem litmiga er til staðar.

Truflun á blóðskilun

Vegna þess að hýdroxókóbalamín er hárautt á litinn, getur það valdið því að blóðskilunarvélar stöðvist vegna þess að þær nema ranglega 'blóðleka'. Þetta skal athuga áður en skilunarmeðferð er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxókóbalamíni.

Notkun ásamt öðrum cýaníðmóteitrum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við gjöf annarra cýaníðmóteitra samtímis Cyanokit (sjá kafla 6.2). Ef tekin er ákvörðun um að gefa önnur cýaníðmóteitur ásamt Cyanokit má ekki gefa þessi lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð (sjá kafla 6.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýraránnsóknir hafa leitt í ljós vanskapandi áhrif eftir daglega útsetningu allan tímann meðan á líffæramyndun stendur (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun hýdroxókóbalamíns á meðgöngu og hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Hins vegar, með eftirfarandi atriði í huga:

- að ekki skal gefa fleiri en tvær inndælingar af hýdroxókóbalamíni,
- að hætta er á hugsanlega lífshættulegu ástandi,
- að skortur er á öðrum meðferðum,

má gefa barnshafandi konu hýdroxókóbalamín.

Ef vitað er um þungun meðan á meðferð með Cyanokit stendur eða ef vitneskja fæst um þungun eftir að meðferð með Cyanokit er hætt, er heilbrigðisstarfsfólk beðið um að tilkynna markaðsleyfishafa og/eða heilbrigðisyfirvöldum tafarlaust um útsetningu á meðgöngu og fylgjast vandlega með þunguninni og niðurstöðu hennar.

Brjóstagjöf

Hýdroxókóbalamín skilst hugsanlega út í brjóstamjólk. Þar sem hýdroxókóbalamín er gefið við aðstæður sem geta reynst lífshættulegar er brjóstagjöf ekki frábending hvað varðar notkun þess. Þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um börn á brjósti, er mælt með að brjóstagjöf sé hætt eftir lyfjagjöf með Cyanokit.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samtals 347 einstaklingar voru útsettir fyrir hýdroxókóbalamíni í klínískum rannsóknum. Af þessum 347 einstaklingum var grunur um að 245 sjúklingar hefðu verið útsettir fyrir cýaníði á þeim tíma sem lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni fór fram. Hinir 102 einstaklingarnir voru heilbrigðir sjálfboðaliðar sem höfðu ekki verið útsettir fyrir cýaníði á þeim tíma sem lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni fór fram.

Listi yfir aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við notkun Cyanokit. Það sem takmörkuð gögn liggja fyrir er hins vegar ekki hægt að framkvæma tíðnimat:

Blóð og eitlar

Lækkað hundradshlutfall eitilfrumna.

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, húðútpot, ofsakláði og kláði.

Geðræn vandamál

Eirðarleysi.

Taugakerfi

Minnisskerðing; sundl.

Augu

Proti, erting, roði.

Hjarta

Aukaslög frá sleglum. Aukinn hjartsláttur kom fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Æðar

Skammvinn blóðþrýstingshækkun sem gengur venjulega yfir innan nokkurra klukkustunda; hitakóf. Blóðþrýstingslækkun kom fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Fleiðrúvökvi, mæði, þrengsli í hálsi, þurrkur í hálsi, óþægindi fyrir brjósti.

Meltingarfæri

Óþægindi í kvið, meltingarónot, niðurgangur, uppköst, ógleði, kyngingartregða.

Húð og undirhúð

Afturkræf rauð litun á húð og slímhúð : flestir sjúklingar munu finna fyrir þessu allt að 15 dögum eftir lyfjagjöf með Cyanokit.

Graftarbóluútbrot sem geta varað í nokkrar vikur og koma fyrst og fremst fram í andliti og á hálsi.

Nýru og þvaghæri

- Bráð nýrnabilun með bráðu pípludrepi, skertri nýrnastarfsemi og kalsíumoxalatkrystöllum í þvagi (sjá kafla 4.4).
- Litmiga: hjá öllum sjúklingum kemur fram dökkrauður litur á þvagi sem er mjög greinilegur fyrstu þrjá dagana eftir lyfjagjöf. Litur á þvagi getur varað allt að 35 daga eftir lyfjagjöf með Cyanokit (sjá kafla 4.4).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Höfuðverkur; viðbrögð á stungustað; útlímabjúgur.

Rannsóknaniðurstöður

Cyanokit getur valdið rauðum lit á blóðvökva sem getur valdið falskri aukningu eða minnkun á ákveðnum rannsóknargildum (sjá kafla 4.4).

Börn

Takmarkaðar upplýsingar um börn (0 til 18 ára) sem fengu meðferð með hýdroxókóbalamíni sýndu ekki fram á mun á öryggi hýdroxókóbalamíns hjá fullorðnum og börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Gefnir hafa verið allt að 15 g skammtar án þess að tilkynnt hafi verið um sértækar skammtatengdar aukaverkanir. Ef ofskömmun kemur fyrir skal meðferð beinast að einkennum. Blóðskilun getur reynst árangursrík við slíkar aðstæður en eingöngu skal framkvæma hana ef um er að ræða verulega hýdroxókóbalamín-tengda eitrun. Hins vegar getur hýdroxókóbalamín, vegna hárauðs litar þess, truflað virkni blóðskilunarvéla (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn eitrunum, ATC-flokkur: V03AB33

Verkunarháttur

Virkni hýdroxókóbalamíns við meðferð á blásýrueitrun byggist á getu þess til að binda þétt cýaníð jónir. Hver hýdroxókóbalamín sameind getur bundið eina cýaníðjón með því að koma í stað hýdroxóbindiefnisins sem tengist þriggildu kóbaltjóninni og mynda cýanókóbalamín. Cýanókóbalamín er ekki eitrad, stöðugt efnasamband sem skilst út í þvagi.

Verkun

Af siðfræðilegum ástæðum hafa engar samanburðarrannsóknir á verkun lyfsins verið framkvæmdar á mönnum.

- Lyfjafraeðilegar upplýsingar varðandi dýr

Virkni hýdroxókóbalamíns var rannsakað í samanburðarrannsókn á fullorðnum hundum með blásýrueitrun. Hundunum var gefinn banvænn skammtur af kalíumcýaníði með lyfjagjöf í bláæð. Hundarnir fengu svo 9 mg/ml natríumklóríð, 75 mg/kg eða 150 mg/kg af hýdroxókóbalamíni með lyfjagjöf í bláæð í 7,5 mínútur. 75 mg/kg og 150 mg/kg skammtarnir jafngilda u.þ.b. 5 g og 10 g af hýdroxókóbalamíni í þessari röð hjá mönnum, ekki aðeins hvað varðar líkamsþunga heldur einnig hvað varðar C_{max} gildi hýdroxókóbalamíns [heildarkóbalamín-(III), sjá kafla 5.2].

Lifun við 4. klst. og 14. dag var verulega meiri hjá hópunum sem fengu 75 mg/kg og 150 mg/kg hýdroxókóbalamín skammta en þeim hundum sem fengu 9 mg/ml natríumklóríð eitt og sér:

Lifun hunda með blásýrueitrun

Gildi	Meðferð		
	Natríumklóríð 9 mg/ml (N=17)	Hýdroxókóbalamín	
		75 mg/kg (N=19)	150 mg/kg (N=18)
Lifun við 4. klst., N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Lifun við 14. dag, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* p < 0,025

Vefjarannsókn leiddi í ljós meinsemdir í heila sem voru í samræmi við súrefnisþurrð af völdum cýaníðs. Nýgengi meinsemda í heila var greinilega lægri hjá hundum sem höfðu fengið 150 mg/kg hýdroxókóbalamín heldur en hjá hundum sem höfðu fengið 75 mg/kg hýdroxókóbalamín eða 9 mg/ml natríumklóríð.

Snögg og algjör jöfnun blóðflæðis og síðan blóðgasa, pH-gildis og laktats í kjölfar blásýrueitrunar hafði líklega þau áhrif að niðurstöður urðu betri hjá dýrum sem gefið var hýdroxókóbalamín. Hýdroxókóbalamín dró úr heildarstyrk cýaníðs í blóði um u.þ.b. 120 nmól/ml til 30-40 nmól/ml við lok innrennslis miðað við 70 nmól/ml hjá hundum sem fengu 9 mg/ml natríumklóríð eitt og sér.

- Sjúklingar með blásýrueitrun

Samtals 245 sjúklingar, sem grunað var eða vitað var til að væru með blásýrueitrun, voru meðtaldnir í klínískum rannsóknum á verkun hýdroxókóbalamíns sem móteiturs. Hjá þeim 213 sjúklingum þar sem vitað var um niðurstöður var lifunin 58%. Af þeim 89 sjúklingum sem létust höfðu 63 fengið hjartastopp áður en hjálp barst en það bendir til þess að margir af þessum sjúklingum hafi nánast örugglega fengið ólæknanlegan heilaskaða áður en hýdroxókóbalamín var gefið. Meðal þeirra 144 sjúklinga, sem höfðu ekki greinst með hjartastopp, þar sem vitað var um niðurstöður, lifðu 118 (82%) af. Auk þess lifðu 21 (62%) af þeim 34 sjúklingum sem höfðu þekktan styrk cýaníðs hærri en sem nemur banvænum viðmiðunarmörkum ($\geq 100 \mu\text{mól/l}$) af í kjölfar eftirfarandi meðferðar með hýdroxókóbalamíni.

Lyfjagjöf hýdroxókóbalamíns var yfirleitt sett í samhengi við jöfnun blóðþrýstings (slagbilsblóðþrýstings $> 90 \text{ mmHg}$) hjá 17 af 21 sjúklingum (81%) sem voru með lágan blóðþrýsting (slagbilsblóðþrýsting > 0 og $\leq 90 \text{ mmHg}$) í kjölfar útsetningar fyrir cýaníði. Þar sem taugafræðilegt mat í lengri tíma var mögulegt (96 sjúklingar af þeim 171 sjúklingum sem sýndu taugaeinkenni fyrir lyfjagjöf með hýdroxókóbalamíni) sýndu 51 (53%) sjúklingar sem fengu hýdroxókóbalamín fram á bætt ástand eða fullan bata.

- Aldraðir

U.þ.b. 50 einstaklingar, 65 ára eða eldri, sem vitað var eða grunað var um að hefðu fengið blásýrueitrun, fengu hýdroxókóbalamín í klínískum rannsóknum. Yfirleitt var verkun af notkun hýdroxókóbalamíns svipaður hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum.

- Börn

Skráð gögn varðandi verkun liggja fyrir hvað varðar 54 börn. Meðalaldur barna var u.þ.b. sex ár og meðalskammtur hýdroxókóbalamíns var u.þ.b. 120 mg/kg líkamsþunga. Lifunartíðnin 41% fór að mjög miklu leyti eftir klínískum aðstæðum. Af þeim 20 börnum sem ekki greindust með hjartastopp lifðu 18 (90%) af og fundu 4 þeirra fyrir eftirstöðvum. Yfirleitt var verkun af notkun hýdroxókóbalamíns svipaður hjá börnum og hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Í kjölfar lyfjagjafar Cyanokit í bláæð binst það verulega blóðvökvapróteinum og lífeðlisfræðileg efnasambönd með lágum mólmassa koma fram og mynda mismunandi kóbalamín-(III) efnafléttur með því að koma í stað hýdroxóbíndiefnis. Þessi kóbalamín-(III)efni með lágum mólmassa sem myndast, þar með talið hýdroxókóbalamín, nefnast frjáls kóbalamín-(III); frjáls og próteinbundin kóbalamín til samans eru nefnd heildarkóbalamín-(III). Til að sýna fram á útsetningu fyrir öllum afleiddum efnunum voru lyfjahvörf kóbalamína-(III) rannsökuð í stað hýdroxókóbalamíns og til þess þurfti styrkeininguna $\mu\text{g eq/ml}$ (þ.e. kóbalamín-(III) eining án ákveðins bindiefnis).

Lyfjahvörf voru í samræmi við skammta í kjölfar lyfjagjafar af stökum skammti í bláæð af 2,5 til 10 g af Cyanokit hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðal C_{max} gildi frjálsra kóbalamína-(III) var 113 $\mu\text{g eq/ml}$ og heildarkóbalamína-(III) 579 $\mu\text{g eq/ml}$ og voru þessi gildi ákvörðuð í kjölfar skammts af 5 g Cyanokit (ráðlagður upphafsskammtur). Á svipaðan hátt var meðal C_{max} gildi frjálsra kóbalamína-(III), 197 $\mu\text{g eq/ml}$, og heildarkóbalamína-(III), 995 $\mu\text{g eq/ml}$, ákvarðað í kjölfar skammts

af 10 g Cyanokit. Meðal-helmingunartími frjálsra og heildarkóbalamína-(III) var u.þ.b. 26 til 31 klst. við 5 og 10 g skammta.

Meðal heildarmagn kóbalamína-(III) sem skildust út í þvagi á 72 klst. söfnunartíma var u.þ.b. 60% af 5 g skammti og u.þ.b. 50% af 10 g skammti af Cyanokit. Á heildina litið var heildarútskilnaður í þvagi reiknaður sem minnst 60 til 70% af þeim skammti sem var gefinn. Útskilnaður í þvagi fór að mestu leyti fram á fyrsta sólarhringnum en rauður litur sást á þvagi í allt að 35 daga í kjölfar innrennslis í bláæð.

Þegar lyfið var aðlagð líkamsþunga kom engin verulegur munur fram hjá körlum og konum hvað varðar lyfjahvörf frjálsra og heildarkóbalamína-(III) í blóðvökva og þvagi í kjölfar lyfjagjafar með 5 g eða 10 g Cyanokit.

Hjá sjúklingum með blásýrueitrun er búist við að hýdroxókóbalamín bindi cýaníð til þess að mynda cýanókóbalamín sem skilst út í þvagi. Lyfjahvörf heildarkóbalamína-(III) hjá þessum hópi geta orðið fyrir áhrifum af magni cýaníðs í líkamanum þar sem tilkynnt var um 2-3 sinnum lægri helmingunartíma cýanókóbalamíns heldur en heildarkóbalamína-(III) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá svæfðum kanínum hafði hýdroxókóbalamín áhrif á blóðflæði (hækkun meðalblóðþrýstings í slagæðum og heildarviðnáms æðakerfis, minnkað hjartaútfall) vegna eiginleika þess að draga úr köfnunarefnisoxíði í blóði.

Ekkert bendir til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni. Lifur og nýru voru helstu marklíffærin. Hins vegar fengust aðeins niðurstöður við skömmtun sem er talin meiri en hámarksskömmtun fyrir menn, sem gefur til kynna takmarkað mikilvægi hvað varðar klíniska notkun. Einkum varð vart við bandvefsaukningu í lifur hjá hundum í kjölfar lyfjagjafar með hýdroxókóbalamíni í 4 vikur við 300 mg/kg. Ólíklegt er að þessar niðurstöður skipti máli fyrir menn þar sem þær komu ekki fram við styttri rannsóknir, sem framkvæmdar voru með hýdroxókóbalamíni.

Eituráhrif á þroska, svo sem vanskapandi áhrif, komu í ljós hjá rottum og kanínum við skammta sem námu 150 mg/kg og hærrí og gefnir voru daglega meðan á líffæramyndun stóð. Skammtur sem nemur 150 mg/kg samsvarar u.þ.b. ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn.

Engin gögn liggja fyrir varðandi frjósemi karla og kvenna eða þroska um og eftir fæðingu. Hýdroxókóbalamín hefur ekki verið rannsakað m.t.t. krabbameinsvaldandi áhrifa þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

6.2 Ósamrýmanleiki

EKKI MÁ BLANDA ÞESSU LYFI SAMAN VIÐ ÖNNUR LYF EN ÞAU SEM NEFND ERU Í KAFLA 6.6.

Eðlisfræðilegur ósamrýmanleiki (myndun agna) kom fram við blöndun hýdroxókóbalamín blandaðrar lausnar við eftirfarandi lyf: díazepam, dóbútamín, dópamín, fentanýl, nítróglýserín, pentóbarbítal, fenýtoín natríum, própófól og tíópental.

Efnafræðilegur ósamrýmanleiki kom fram við blöndun hýdroxókóbalamín blandaðrar lausnar við eftirfarandi lyf: adrenalín (epínefrín), lidókaín hýdróklóríð, adenósín, atrópín, midazólam, ketamín,

succinýlkólínklóríð, amíóðarón hýdróklóríð, natríumbíkarbónat, natríumtíósúlfat, natríumnítrít, og tilkynnt hefur verið um slíkt með askorbínsýru.

Þar af leiðandi má ekki gefa þessi eða önnur lyf samtímis um sömu slöngu í bláæð og hýdroxókóbalamín.

Samtímis lyfjagjöf hýdroxókóbalamíns og blóðs eða blóðhluta (heilblóð, rauðkornaþykkni, blóðflagnaþykkni og ferskan frosinn blóðvökva) um sömu slöngu í bláæð er ekki ráðlögð.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Við notkun utan sjúkrahúsa má Cyanokit verða fyrir skammvinnnum hitabreytingum við venjulegan flutning (15 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 40°C), flutning í eyðimörk (4 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 60°C) og frost/þíðingu til skiptis (15 dagar við hitastig á bilinu -20°C til 40°C). Ef komið er fram yfir þessi tímaskilyrði skal fleygja lyfinu.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar eftir blöndun með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð við notkun í 6 klst. við 2°C til 40°C hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef það er ekki notað samstundis er geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega að vera hámark 6 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust 250 ml hettuglas úr gleri af gerð I sem lokað er með brómóbútýl gúmmítappa og álloki, með plastloki.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas pakkað í eina pappaöskju, einn sæfðan tengibúnað, eitt sæft sett fyrir innrennsli í bláæð og einn sæfðan, stuttan legg til lyfjagjafar fyrir börn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Blanda þarf hverju hettuglasi við 200 ml af þynningarefni og nota til þess meðfylgjandi sæfðan tengibúnað. Mælt er með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem þynningarefni. Aðeins ef 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð stungulyf, lausn fæst ekki má nota laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Sveifla eða hvolfi skal Cyanokit hettuglasinu í minnst 1 mínútu til að blanda lausnina. Ekki má hrista það því ef hettuglasið er hrist getur slíkt myndað froðu og því gert erfiðara fyrir að athuga blöndun. Þar sem blönduð lausnin er dökkrauð lausn er hugsanlegt að sumar óleysanlegar agnir sjáist ekki. Síðan á að nota sett fyrir innrennsli í bláæð sem fylgir búnaðinum, þar sem það inniheldur viðeigandi síu og fylla með blönduðu lausninni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

SERB S.A.
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. nóvember 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júlí 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Eða

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

Eða

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Cyanokit 2,5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 100 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
Tvö hettuglös
Tveir tengibúnaðir.
Eitt sett fyrir innrennsli í bláæð.
Einn stuttan legg til lyfjagjafir fyrir börn.

Þynningarefni fylgir ekki með þessum búnaði.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið fylgiseðilinn hvað varðar geymsluskilyrði utan sjúkrahúss.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

Cyanokit 2,5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 100 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Cyanokit 2,5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 100 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

FRÆDSLULÍMMIÐI FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSÓLK

„Festið við sjúkragögn sjúklings:

Þessum sjúklingi hefur verið gefið Cyanokit.

Cyanokit getur truflað brunamat (rauður litur á húð) og rannsóknarpróf og getur stöðvað blóðskilunarvélar (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs).“

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Cyanokit 5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglasið inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 200 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas
Einn tengibúnaður.
Eitt sett fyrir innrennsli í bláæð.
Einn stuttan legg til lyfjagjafir fyrir börn.

Þynningarefni fylgir ekki með þessum búnaði.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið fylgiseðilinn hvað varðar geymsluskilyrði utan sjúkrahúss.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

Cyanokit 5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglasið inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 200 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Cyanokit 5 g innrennslisstofn, lausn
Hýdroxókóbalamín

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglasið inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 200 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýra (til stillingar pH-gildis).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/420/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

FRÆDSLULÍMMIÐI FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

„Festið við sjúkragögn sjúklings:

Þessum sjúklingi hefur verið gefið Cyanokit.

Cyanokit getur truflað brunamat (rauður litur á húð) og rannsóknarpróf og getur stöðvað blóðskilunarvélar (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs).“

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cyanokit 2,5 g innrennslisstofn, lausn hýdroxókóbalamín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cyanokit og við hverju það er notað
2. Áður en Cyanokit er notað
3. Hvernig Cyanokit er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig Cyanokit er geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cyanokit og við hverju það er notað

Cyanokit inniheldur virka innihaldsefnið hýdroxókóbalamín.

Cyanokit er móteitur ætlað til meðferðar þegar vitað er eða grunur er um blásýrueitrun hjá öllum aldurshópum.

Ásamt lyfjagjöf með Cyanokit skal nota viðeigandi afmengunar- og stuðningsaðgerðir.

Cýaníð er verulega eitrað efni. Blásýrueitrun getur orsakast af útsetningu fyrir reyk vegna eldsvoða á heimili eða í iðnaði, af því að anda að sér eða gleypa cýaníð, eða af snertingu cýaníðs við húð.

2. Áður en Cyanokit er notað

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn eða heilbrigðisstarfsfólk vita

- ef þú ert með ofnæmi fyrir hýdroxókóbalamíni eða B₁₂ vítamíni. Taka þarf það til greina áður en þú færð meðferð með Cyanokit.
- að þú hafir fengið meðferð með Cyanokit ef þú þarft að fara í eftirfarandi:
 - blóð- eða þvagrannsóknir. Cyanokit getur breytt niðurstöðum slíkra rannsókna.
 - brunamat. Cyanokit getur truflað slíkt mat þar sem það veldur roða á húð.
 - blóðskilun. Cyanokit getur valdið bilun í blóðskilunarvélum þangað til það hverfur brott úr blóðinu (að lágmarki 5,5 til 6,5 dagar).
 - eftirlit með nýrnastarfsemi: Cyanokit getur leitt til nýrnabilunar og kristallamyndunar í þvagi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cyanokit

Látið lækinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nákvæmar upplýsingar fyrir lækinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk hvað varðar samtímis lyfjagjöf Cyanokit og annarra lyfja er að finna í lok þessa fylgiseðils (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun”).

Meðganga og brjóstagiöf

Þetta lyf er ætlað til neyðarmeðferðar. Það má gefa á meðgöngu og við brjóstagiöf. Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er ef þú varst barnshafandi eða gætir hafa verið barnshafandi meðan á meðferð með Cyanokit stóð. Læknirinn mun ráðleggja þér að hætta brjóstagiöf eftir meðferð með Cyanokit.

3. Hvernig Cyanokit er notað

Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér Cyanokit með innrennsli í æð. Þú getur þurft að fá eitt eða tvö innrennsli.

Þú færð fyrsta innrennslið af Cyanokit í 15 mínútur. Fyrir fullorðna er upphafsskammturinn 5 g. Fyrir börn er hann 70 mg/kg líkamsþyngdar, að hámarki 5 g. Ef þú þarft á öðru innrennsli að halda getur það staðið í 15 mínútur til 2 klst. Það fer eftir því hversu alvarleg eitrunin er. Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g fyrir fullorðna og 140 mg/kg fyrir börn allt að 10 kg.

Nákvæmar leiðbeiningar fyrir lækinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk um hvernig eigi að útbúa Cyanokit innrennslið og hvernig eigi að ákvarða skammtinn er að finna í lok þessa fylgiseðils (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun“).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Búast má við eftirfarandi aukaverkunum (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Ofnæmi

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur:

- þroti kringum um augu, varir, tungu, háls eða hendur
- öndunarörðugleikar, hæsi, talörðugleikar
- roði á húð, ofsakláði eða kláði.

Slíkar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þær þarf að taka tafarlaust til greina.

Hjarta- og blóðþrýstingskvillar

- einkenni eins og höfuðverkur eða sundl, þar sem slíkt getur stafað af hækkun blóðþrýstings. Slík hækkun blóðþrýstings kemur einkum fram í lok meðferðarinnar og lagast venjulega innan nokkurra klukkustunda
- óreglulegur hjartsláttur
- roði í andliti (hitakóf).

Lækkun blóðþrýstings og hraðari hjartsláttur komu einnig fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Kvillar í öndunarfærum og brjóstakassa

- vökvi í brjóstakassa (fleißruvökvi)
- öndunarörðugleikar
- þrengslatilfinning í hálsi
- þurrkur í hálsi
- þrýstingur fyrir brjósti.

Kvillar í nýrum og þvagfærum

- nýrnaskaði eins og bráð skerðing á nýrnastarfsemi og myndun þvagkristalla.
- rauður litur á þvagi.

Hjá öllum sjúklingum kemur fram dökkrauður litur á þvagi sem er mjög greinilegur fyrstu þrjú dagana eftir lyfjagjöf. Litur á þvagi getur varað allt að 35 daga eftir lyfjagjöf með Cyanokit. Rauði liturinn hefur engin önnur áhrif á líkamann.

Meltingarkvillar

- óþægindi í maga
- meltingartruflanir
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- örðugleikar við að kyngja.

Augnkvillar

- þroti, erting, roði.

Húðviðbrögð

- flestir sjúklingar munu finna fyrir tímabundinni rauðri litun á húð og himnum sem þekja líkamshol (slímhúðum) sem getur varað í allt að 15 daga eftir gjöf Cyanokit.
- blöðrulaga mein á húð (graftarbóluútbrot). Geta staðið í nokkrar vikur og koma aðallega fram á andliti og hálsi.
- bólga í þeim líkamshluta þar sem innrennsli með lyfinu var gefið.

Aðrar aukaverkanir

- eirðarleysi
- minnisvandamál
- sundl
- höfuðverkur
- þroti í ökklum
- breyttar niðurstöður blóðrannsóknna hvað varðar vissar hvítar blóðfrumur (eítílfrumur)
- litaður blóðvökvi sem getur valdið falskri aukningu eða minnkun ákveðinna rannsóknagilda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig Cyanokit er geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu, pappáöskjunni og öskjunni á eftir EXP.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Við notkun utan sjúkrahúsa má Cyanokit verða fyrir skammvinnum hitabreytingum við

- venjulegan flutning (15 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 40°C)
- flutning í eyðimörk (4 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 60°C) og
- frost/þíðingu til skiptis (15 dagar við hitastig á bilinu -20°C til 40°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun” í lok þessa fylgiseðils.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cyanokit inniheldur

- Virka innihaldsefnið er hýdroxókóbalamín. Hvert hettuglas inniheldur 2,5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 100 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.
- Hitt innihaldsefnið er saltsýra (til pH aðlögunar).

Lýsing á útliti Cyanokit og pakkningastærðir

Cyanokit innrennslisstofn, lausn, er dökkrauður kristallaður stofn sem fæst í hettuglasi úr gleri sem er lokað með brómóbútyl gúmmítappa og álloki, með plastloki.

Hver pakkning inniheldur tvö hettuglös (hverju hettuglasi er pakkað í eina pappaöskju), tvo sæfða tengibúnaði, eitt sæft sett fyrir innrennslí í bláæð og einn sæfðan, stuttan legg til lyfjagjafar fyrir börn.

Markaðsleyfishafi

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

Framleiðandi

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

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

Eða

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Við meðferð við blásýrueitrun þarf að athuga tafarlaust að öndunarvegir séu opnir, að nægt aðgengi súrefnis og vökva sé fyrir hendi, veita stuðning hvað varðar hjarta og æðarkerfi og meðhöndla flog. Íhuga skal afmengunar aðgerðir byggt á gerð og upptökum útsetningar fyrir cýaníði.

Cyanokit kemur ekki í stað súrefnismeðferðar og má ekki tefja framkvæmd ofantaldra aðgerða.

Í upphafi er oft óvíst um hvort um er að ræða blásýrueitrun og hversu alvarleg hún er. Ekki er til neitt almennt, hraðvirkt próf sem staðfestir cýaníð í blóði. Ef ætlunin er hins vegar að ákvarða styrk cýaníðs í blóði er mælt með því að taka blóðsýni áður en meðferð með Cyanokit er hafin. Taka þarf ákvörðun um meðferð byggt á sjúkrasögu og/eða einkennum um blásýrueitrun. Ef klínískur grunur er um blásýrueitrun er mælt með því að gefa Cyanokit tafarlaust.

Undirbúningur Cyanokit

Blanda þarf hverju hettuglasi við 100 ml af þynningarefni og nota til þess meðfylgjandi sæfðan tengibúnað. Mælt er með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem þynningarefni. Aðeins ef 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð stungulyf, lausn fæst ekki má nota laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Sveifla eða hvolfi skal Cyanokit hettuglasinu í minnst 30 sekúndur til að blanda lausnina. Ekki má hrista það því ef hettuglasið er hrist getur slíkt myndað froðu og því gert erfiðara fyrir að athuga blöndun. Þar sem blönduð lausnin er dökkrauð lausn er hugsanlegt að sumar óleysanlegar agnir sjáist ekki. Síðan á að nota sett fyrir innrennsli í bláæð sem fylgir búnaðinum, þar sem það inniheldur viðeigandi síu og fylla með blönduðu lausninni. Ef á þarf að halda endurtakið þetta ferli með seinna hettuglasinu.

Skammtar

Upphafsskammtur

Fullorðnir: Upphafsskammtur af Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Börn: Hjá börnum og unglungum (0 til 18 ára) er upphafsskammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

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

Seinni skammtur

Eftir því hversu alvarleg eitrunin er og klínísk svörun reynist, má gefa annan skammt.

Fullorðnir: Seinni skammtur af Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er seinni skammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

Hámarksskammtur

Fullorðnir: Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g.

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er hámarks ráðlagður heildarskammtur 140 mg/kg, en ekki yfir 10 g.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Upphafsskammtur af Cyanokit er gefinn sem innrennslislyf í bláæð á 15 mínútum.

Innrennslisraði seinni skammtsins er á bilinu 15 mínútur (fyrir verulega óstöðuga sjúklinga) til 2 klst. byggt á ástandi sjúklings.

Samtímis lyfjagjöf Cyanokit og annarra lyfja

Ekki má blanda Cyanokit við þynningarefni önnur en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Þar sem fram kom efna- og eðlisfræðilegur ósamrýmanleiki með fjölda af tilteknum lyfjum sem eru oft notuð við endurlífgun, má ekki gefa þau eða önnur lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð og hýdroxóbalamín.

Ef blóðhlutar (heilblóð, rauðkornaþykkni, blóðflagnaþykkni og ferskur frosinn blóðvökvi) eru gefnir samtímis hýdroxókóbalamíni er notkun aðskildra slanga í bláæð (helst á sitt hvorum útlím) ráðlögð.

Notkun ásamt öðru cýaníðmóteitri: Efnafræðilegur ósamrýmanleiki kom í ljós hjá natríum tíósúlfati og natríumnítríti. Ef tekin er ákvörðun um að gefa önnur cýaníðmóteitur ásamt Cyanokit má ekki gefa þessi lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð.

Stöðugleiki blönduðu lausnarinnar við notkun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar eftir blöndun með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð við notkun í 6 klst. við 2°C til 40°C hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef það er ekki notað samstundis er geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega að vera hámark 6 klst. við 2°C til 8°C.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cyanokit 5 g innrennslisstofn, lausn hýdroxókóbalamín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cyanokit og við hverju það er notað
2. Áður en Cyanokit er notað
3. Hvernig Cyanokit er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig Cyanokit er geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cyanokit og við hverju það er notað

Cyanokit inniheldur virka innihaldsefnið hýdroxókóbalamín.

Cyanokit er móteitur ætlað til meðferðar þegar vitað er eða grunur er um blásýrueitrun hjá öllum aldurshópum.

Ásamt lyfjagjöf með Cyanokit skal nota viðeigandi afmengunar- og stuðningsaðgerðir.

Cýaníð er verulega eitrað efni. Blásýrueitrun getur orsakast af útsetningu fyrir reyk vegna eldsvoða á heimili eða í iðnaði, af því að anda að sér eða gleypa cýaníð, eða af snertingu cýaníðs við húð.

2. Áður en Cyanokit er notað

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækninn eða heilbrigðisstarfsfólk vita

- ef þú ert með ofnæmi fyrir hýdroxókóbalamíni eða B₁₂ vítamíni. Taka þarf það til greina áður en þú færð meðferð með Cyanokit.
- að þú hafir fengið meðferð með Cyanokit ef þú þarft að fara í eftirfarandi:
 - blóð- eða þvagrannsóknir. Cyanokit getur breytt niðurstöðum slíkra rannsókna.
 - brunamat. Cyanokit getur truflað slíkt mat þar sem það veldur roða á húð.
 - blóðskilun. Cyanokit getur valdið bilun í blóðskilunarvélum þangað til það hverfur brott úr blóðinu (að lágmarki 5,5 til 6,5 dagar).
 - eftirlit með nýrnastarfsemi: Cyanokit getur leitt til nýrnabilunar og kristallamyndunar í þvagi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cyanokit

Látið lækninn eða annað heilbrigðisstarfsfólk vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nákvæmar upplýsingar fyrir lækninn eða annað heilbrigðisstarfsfólk hvað varðar samtímis lyfjagjöf Cyanokit og annarra lyfja er að finna í lok þessa fylgiseðils (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun”).

Meðganga og brjóstagiöf

Þetta lyf er ætlað til neyðarmeðferðar. Það má gefa á meðgöngu og við brjóstagiöf. Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er ef þú varst barnshafandi eða gætir hafa verið barnshafandi meðan á meðferð með Cyanokit stóð. Læknirinn mun ráðleggja þér að hætta brjóstagiöf eftir meðferð með Cyanokit.

3. Hvernig Cyanokit er notað

Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér Cyanokit með innrennsli í æð. Þú getur þurft að fá eitt eða tvö innrennsli.

Þú færð fyrsta innrennslið af Cyanokit í 15 mínútur. Fyrir fullorðna er upphafsskammturinn 5 g. Fyrir börn er hann 70 mg/kg líkamsþyngdar, að hámarki 5 g. Ef þú þarft á öðru innrennsli að halda getur það staðið í 15 mínútur til 2 klst. Það fer eftir því hversu alvarleg eitrunin er. Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g fyrir fullorðna og 140 mg/kg fyrir börn allt að 10 kg.

Nákvæmar leiðbeiningar fyrir lækinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk um hvernig eigi að útbúa Cyanokit innrennslið og hvernig eigi að ákvarða skammtinn er að finna í lok þessa fylgiseðils (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun“).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Búast má við eftirfarandi aukaverkunum (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Ofnæmi

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur:

- þroti kringum um augu, varir, tungu, háls eða hendur
- öndunarörðugleikar, hæsi, talörðugleikar
- roði á húð, ofsakláði eða kláði.

Slíkar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þær þarf að taka tafarlaust til greina.

Hjarta- og blóðþrýstingskvillar

- einkenni eins og höfuðverkur eða sundl, þar sem slíkt getur stafað af hækkun blóðþrýstings. Slík hækkun blóðþrýstings kemur einkum fram í lok meðferðarinnar og lagast venjulega innan nokkurra klukkustunda
- óreglulegur hjartsláttur
- roði í andliti (hitakóf).

Lækkun blóðþrýstings og hraðari hjartsláttur komu einnig fram hjá sjúklingum með blásýrueitrun.

Kvillar í öndunarfærum og brjóstakassa

- vökvi í brjóstakassa (fleiðruvökvi)
- öndunarörðugleikar
- þrengslatilfinning í hálsi
- þurrkur í hálsi
- þrýstingur fyrir brjósti.

Kvillar í nýrum og þvagfærum

- nýrnaskaði eins og bráð skerðing á nýrnastarfsemi og myndun þvagkristalla.
- rauður litur á þvagi.

Hjá öllum sjúklingum kemur fram dökkrauður litur á þvagi sem er mjög greinilegur fyrstu þrjá dagana eftir lyfjagjöf. Litur á þvagi getur varað allt að 35 daga eftir lyfjagjöf með Cyanokit. Rauði liturinn hefur engin önnur áhrif á líkamann.

Meltingarkvillar

- óþægindi í maga
- meltingartruflanir
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- örðugleikar við að kyngja.

Augnkvillar

- þroti, erting, roði.

Húðviðbrögð

- flestir sjúklingar munu finna fyrir tímabundinni rauðri litun á húð og himnum sem þekja líkamshol (slímhúðum) sem getur varað í allt að 15 daga eftir gjöf Cyanokit.
- blöðrulaga mein á húð (graftarbóluútbrot). Geta staðið í nokkrar vikur og koma aðallega fram á andliti og hálsi.
- bólga í þeim líkamshluta þar sem innrennsli með lyfinu var gefið.

Aðrar aukaverkanir

- eirðarleysi
- minnisvandamál
- sundl
- höfuðverkur
- þroti í ökklum
- breyttar niðurstöður blóðrannsóknna hvað varðar vissar hvítar blóðfrumur (eítílfrumur)
- litaður blóðvökvi sem getur valdið falskri aukningu eða minnkun ákveðinna rannsóknagilda.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig Cyanokit er geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu, pappáöskjunni og öskjunni á eftir EXP.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Við notkun utan sjúkrahúsa má Cyanokit verða fyrir skammvinnum hitabreytingum við

- venjulegan flutning (15 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 40°C)
- flutning í eyðimörk (4 dagar við hitastig á bilinu 5°C til 60°C) og
- frost/þíðingu til skiptis (15 dagar við hitastig á bilinu -20°C til 40°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun” í lok þessa fylgiseðils.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cyanokit inniheldur

- Virka innihaldsefnið er hýdroxókóbalamín. Hettuglasið inniheldur 5 g af hýdroxókóbalamíni. Eftir blöndun við 200 ml af þynningarefni, inniheldur hver ml af blandaðri lausn 25 mg af hýdroxókóbalamíni.
- Hitt innihaldsefnið er saltsýra (til pH aðlögunar).

Lýsing á útliti Cyanokit og pakkningastærðir

Cyanokit innrennslisstofn, lausn, er dökkrauður kristallaður stofn sem fæst í hettuglasi úr gleri sem er lokað með brómóbútyl gúmmítappa og álloki, með plastloki.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas, pakkað í eina pappaöskju, einn sæfðan tengibúnaði, eitt sæft sett fyrir innrennslis í bláæð og einn sæfðan, stuttan legg til lyfjagjafar fyrir börn.

Markaðsleyfishafi

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

Framleiðandi

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

Eða

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgía

Eða

SERB
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Við meðferð við blásýrueitrun þarf að athuga tafarlaust að öndunarvegir séu opnir, að nægt aðgengi súrefnis og vökva sé fyrir hendi, veita stuðning hvað varðar hjarta og æðarkerfi og meðhöndla flog. Íhuga skal afmengunar aðgerðir byggt á gerð og upptökum útsetningar fyrir cýaníði.

Cyanokit kemur ekki í stað súrefnismeðferðar og má ekki tefja framkvæmd ofantaldra aðgerða.

Í upphafi er oft óvíst um hvort um er að ræða blásýrueitrun og hversu alvarleg hún er. Ekki er til neitt almennt, hraðvirkt próf sem staðfestir cýaníð í blóði. Ef ætlunin er hins vegar að ákvarða styrk cýaníðs í blóði er mælt með því að taka blóðsýni áður en meðferð með Cyanokit er hafin. Taka þarf ákvörðun um meðferð byggt á sjúkrasögu og/eða einkennum um blásýrueitrun. Ef klínískur grunur er um blásýrueitrun er mælt með því að gefa Cyanokit tafarlaust.

Undirbúningur Cyanokit

Blanda þarf hettuglasinu við 200 ml af þynningarefni og nota til þess meðfylgjandi sæfðan tengibúnað. Mælt er með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem þynningarefni. Aðeins ef 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð stungulyf, lausn fæst ekki má nota laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Sveifla eða hvolfi skal Cyanokit hettuglasinu í minnst 1 mínútu til að blanda lausnina. Ekki má hrista það því ef hettuglasið er hrist getur slíkt myndað froðu og því gert erfiðara fyrir að athuga blöndun. Þar sem blönduð lausnin er dökkrauð lausn er hugsanlegt að sumar óleysanlegar agnir sjáist ekki. Síðan á að nota sett fyrir innrennsli í bláæð sem fylgir búnaðinum, þar sem það inniheldur viðeigandi síu og fylla með blönduðu lausninni.

Skammtar

Upphafsskammtur

Fullorðnir: Upphafsskammtur af Cyanokit er 5 g (200 ml, heildarrúmmál blandaðrar lausnar).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er upphafsskammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

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

Seinni skammtur

Eftir því hversu alvarleg eitrunin er og klínísk svörun reynist, má gefa annan skammt.

Fullorðnir: Seinni skammtur af Cyanokit er 5 g (200 ml, heildarrúmmál blandaðrar lausnar).

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er seinni skammtur af Cyanokit 70 mg/kg líkamspunga, en ekki yfir 5 g.

Hámarksskammtur

Fullorðnir: Hámarks ráðlagður heildarskammtur er 10 g.

Börn: Hjá börnum og unglíngum (0 til 18 ára) er hámarks ráðlagður heildarskammtur 140 mg/kg, en ekki yfir 10 g.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Upphafsskammtur af Cyanokit er gefinn sem innrennslislyf í bláæð á 15 mínútum.

Innrennslisraði seinni skammtsins er á bilinu 15 mínútur (fyrir verulega óstöðuga sjúklinga) til 2 klst. byggt á ástandi sjúklings.

Samtímis lyfjagjöf Cyanokit og annarra lyfja

Ekki má blanda Cyanokit við þynningarefni önnur en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn laktatbætta Ringer lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn.

Þar sem fram kom efna- og eðlisfræðilegur ósamrýmanleiki með fjölda af tilteknum lyfjum sem eru oft notuð við endurlífgun, má ekki gefa þau eða önnur lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð og hýdroxóbalamín.

Ef blóðhlutar (heilblóð, rauðkornabykkni, blóðflagnabykkni og ferskur frosinn blóðvökvi) eru gefnir samtímis hýdroxókóbalamíni er notkun aðskildra slanga í bláæð (helst á sitt hvorum útlím) ráðlögð.

Notkun ásamt öðru cýaníðmóteitri: Efnafræðilegur ósamrýmanleiki kom í ljós hjá natríum tíósúlfati og natríumnítríti. Ef tekin er ákvörðun um að gefa önnur cýaníðmóteitur ásamt Cyanokit má ekki gefa þessi lyf samtímis í sömu slöngu í bláæð.

Stöðugleiki blönduðu lausnarinnar við notkun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar eftir blöndun með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð við notkun í 6 klst. við 2°C til 40°C hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef það er ekki notað samstundis er geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega að vera hámark 6 klst. við 2°C til 8°C.