

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 2,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 2,5 g hydroxocobalamin.

Efter rekonstitution med 100 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Mørkerødt krystallinsk pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling ved kendt eller formodet cyanidforgiftning hos alle aldersgrupper.

Cyanokit skal administreres samtidig med, at der gennemføres passende dekontaminering og understøttende behandling (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

#### Initialdosis

*Voksne:* Den initiale dosis Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den initiale dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

| Legemsvægt<br>i kg  | 5    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Initialdosis<br>i g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| i ml                | 14   | 28   | 56   | 84   | 112  | 140  | 168  |

#### Efterfølgende dosis

Afhængigt af forgiftningens sværhedsgrad og den kliniske respons (se pkt. 4.4) kan der administreres en efterfølgende dosis.

*Voksne:* Den efterfølgende dosis Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den efterfølgende dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

### Maksimaldosis

*Voksne:* Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g.

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den maksimale totale anbefalede dosis 140 mg/kg, dog højst 10 g.

### Nedsat nyre- eller leverfunktion

Cyanokit administreres kun som akutbehandling i en livstruende situation. Derfor er en dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, selvom sikkerheden og virkningen af hydroxocobalamin ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

### Administration

Den initiale dosis Cyanokit administreres som en intravenøs infusion i løbet af 15 min.

Infusionshastigheden for den efterfølgende dosis varierer fra 15 min. (for de patienter, hvis tilstand er ekstremt ustabil) til 2 timer, afhængigt af patientens tilstand.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Ingen

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen af en cyanidforgiftning skal inkludere øjeblikkelig sikring af frie luftveje, tilstrækkelig ilt- og væsketilførsel, kardiovaskulær understøttelse og behandling af krampeanfald. Det er vigtigt, at metoden til dekontaminering udvælges afhængigt af eksponeringsvejen.

Cyanokit er ikke en erstatning for iltterapi og må ikke forsinke iværksættelsen af de ovenfor anførte tiltag.

Ofte erkendes tilstedeværelsen og graden af en cyanidforgiftning ikke i begyndelsen. Der findes ingen let tilgængelig og hurtig blodtest, der kan bekræfte en cyanidforgiftning. Behandlingen fastlægges på baggrund af anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning.

Cyanidforgiftning kan opstå som følge af udsættelse for røggasser (brand) i lukkede rum, inhalation, indtagelse eller dermal eksponering. Kilderne til cyanidforgiftning omfatter hydrogencyanid og dets salte, cyanogener, herunder cyanogene planter, alifatiske nitriler og langvarig eksponering for natriumnitroprussid.

### Tegn og symptomer på cyanidforgiftning

Almindelige tegn og symptomer på cyanidforgiftning inkluderer: kvalme, opkastning, hovedpine, ændret mental status (f.eks. forvirring og desorientering), trykken i brystet, dyspnø, takypnø eller hyperpnø (tidligt forløb), bradypnø eller apnø (sent forløb), hypertension (tidligt forløb) eller hypotension (sent forløb), kardiovaskulært kollaps, krampeanfald eller koma, mydriasis og en plasmalactatkoncentration på  $> 8$  mmol/l.

I katastrofetilfælde, f.eks. i forbindelse med terrorangreb eller kemikalieuheld, kan paniksymptomer, herunder takypnø og opkastning, ligne tidlige tegn på en cyanidforgiftning. Tilstedeværelsen af ændret mental status (forvirring og desorientering) og/eller mydriasis er tegn på en reel cyanidforgiftning.

### Indånding af røggasser

Ikke alle røgforgiftede har nødvendigvis en cyanidforgiftning, men kan have forbrændinger, traumer og kan have været udsat for andre toksiske stoffer, hvilket forværrer det kliniske billede. Før Cyanokit administreres, anbefales det at kontrollere, om den røgforgiftede person har:

- været udsat for røggasser i et lukket rum
- sod omkring mund, næse og/eller oropharynx
- ændret mental status

I så fald vil hypotension og/eller en plasmalactatkoncentration på  $\geq 10$  mmol/l (højere end den, der er nævnt under tegn og symptomer, da kulmonoxid bidrager til metabolisk acidose) være kraftige tegn på en cyanidforgiftning. Ved tilstedeværelsen af ovennævnte tegn må behandlingen med Cyanokit ikke udsættes for først at måle lactatkoncentrationen i plasma.

### Overfølsomhedsreaktioner

Hvis der er en kendt overfølsomhed over for hydroxocobalamin eller B<sub>12</sub>-vitamin, bør der foretages en risk/benefit-vurdering forud for administrationen af Cyanokit, da der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der får hydroxocobalamin (se pkt. 4.8).

### Nyresygdomme

Der er blevet observeret oxalatkrystaller i urinen hos raske frivillige, som har fået hydroxocobalamin. Tilfælde af akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og calciumoxalatkrystaller i urinen er blevet rapporteret hos patienter i behandling med hydroxocobalamin efter kendt eller formodet cyanidforgiftning. I nogle situationer var det nødvendigt med hæmodialyse for at opnå bedring (se pkt. 4.8).

Derfor skal der som en forsigtighedsregel udføres regelmæssig overvågning af nyrefunktionen efter administration af Cyanokit (herunder nitrogen og serumkreatinin) i 7 dage efter lægemidlet blev påbegyndt.

### Forhøjet blodtryk

Det kan forekomme, at blodtrykket stiger hos de patienter, der får hydroxocobalamin. Det forhøjede blodtryk er reversibelt og for det meste asymptomatisk. Den maksimale forhøjelse af blodtrykket er blevet observeret hen mod infusionens afslutning (se pkt. 4.8).

### Indvirkning på cyanidblodprøve

Hydroxocobalamin reducerer cyanidkoncentrationen i blodet. Selvom det ikke er påkrævet at påvise cyanidkoncentrationen i blodet, og dette på ingen måde må føre til, at behandlingen med hydroxocobalamin udsættes, kan det være nyttigt til at dokumentere en cyanidforgiftning. Ønsker man at påvise cyanidniveauet i blodet, anbefales det, at blodprøven tages, før behandlingen med Cyanokit indledes.

### Interferens med vurdering af forbrænding

Da hydroxocobalamin er mørkerødt, kan det føre til en rødfarvning af huden og kan derfor interferere med vurderingen af forbrændinger. Hudlæsioner, ødem og smerte er dog kraftige tegn på en forbrænding.

### Interferens med laboratorieprøver

Da hydroxocobalamin er mørkerødt, kan det medføre en interferens i forbindelse med bestemmelse af laboratorieparametre (f.eks. klinisk kemi, hæmatologi, koagulation og urinparametre). *In vitro*-prøver indikerer, at graden og varigheden af denne interferens afhænger af en række faktorer, som f.eks. doseringen af hydroxocobalamin, analyten, analytkoncentrationen, metoden, analysatoren,

koncentrationen af forskellige cobalamin-(III)-ioner, herunder cyanocobalamin, og til dels tiden fra prøvetagning til faktisk måling.

I følgende tabel beskrives, på baggrund af *in vitro*-studier og farmakokinetiske data fra raske frivillige, den interferens med laboratorieprøver, der muligvis kan observeres efter en hydroxocobalamin-dosis på 5 g. Efter en dosis på 10 g, kan interferensen forventes at være i yderligere 24 timer. Omfanget og varigheden af denne interferens kan, hos cyanid-forgiftede patienter, være forskellig i henhold til graden af intoksikation. Resultaterne kan variere betydeligt imellem forskellige analysatorer. Der skal derfor udvises forsigtighed, når resultaterne af disse laboratorieprøver rapporteres og fortolkes.

### Observeret *in vitro*-interferens af hydroxocobalamin med laboratorieprøver

| Laboratorie-parametre | Ingen interferens observeret  | Kunstigt øget*   | Kunstigt reduceret*                       | Uforudsigelig***  | Varighed af interferens efter en dosis på 5 g        |
|-----------------------|---|--|---|---|--|
| Klinisk kemi          | Calcium<br>Natrium<br>Kalium<br>Chlorid<br>Karbamid<br>Gammaglutamyl-transferase (GGT)  | Kreatinin<br>Total og konjugeret bilirubin**<br>Triglycerider<br>Kolesterol<br>Total protein<br>Glucose<br>Albumin<br>Alkalisk fosfatase | Alaninamino-transferase (ALAT)<br>Amylase | Fosfat<br>Urinsyre<br>Aspartatamino-transferase (ASAT)<br>Kreatinkinase (CK)<br>Kreatinkinase-isoenzym MB (CKMB)<br>Lactatdehydrogenase (LDH) | 24 timer med undtagelse af bilirubin (op til 4 dage) |
| Hæmatologi            | Erythrocytter<br>Hæmatokrit<br>Middelcellevolumen (MCV)<br>Leukocyter<br>Lymfocyter<br>Monocyter<br>Eosinofile<br>Neutrofile<br>Trombocyter | Hæmoglobin (Hb)<br>Middelcelle-hæmoglobin (MCH)<br>Middelcelle-hæmoglobin-koncentration (MCHC)   |   |   | 12-16 timer  |
| Koagulation           |   |  |   | Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)<br>Protrombintid (PT)<br>Quick eller INR  | 24 timer   |

\*  $\geq 10$  % interferens observeret på mindst én analysator

\*\* Kunstigt reduceret ved brug af diazo-metoden

\*\*\* Inkonsistente resultater

Anvendte analysatorer: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM/Architect (Abbott), BM Coasys<sup>110</sup> (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA<sup>□</sup> Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hydroxocobalamin kan interferere med alle kolorimetriske urinprøver. Virkningen på disse prøver varer typisk 48 timer efter en dosis på 5 g, men kan være længere. Der skal udvises forsigtighed ved fortolkning af kolorimetriske urinprøver, så længe kromaturi er tilstede.

### Interferens med hæmodialyse

Da hydroxocobalamin har en dyb rød farve, kan det forårsage, at hæmodialysemaskiner lukker ned på grund af en fejlagtigt detekteret 'blodlækage'. Der skal tages hensyn til dette, inden hæmodialyse påbegyndes hos patienter, som behandles med hydroxocobalamin.

#### Brug med andre cyanid-antidoter

Sikkerheden ved administration af andre cyanid-antidoter samtidig med Cyanokit, er ikke blevet påvist (se pkt. 6.2). Hvis det besluttes at administrere en anden cyanid-antidot sammen med Cyanokit, må disse lægemidler ikke administreres samtidig gennem samme intravenøse adgang (se pkt. 6.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Dyreforsøg har påvist teratogen virkning efter daglig eksponering under organogenesen (se pkt. 5.3). Der findes ingen adækvate data om anvendelsen af hydroxocobalamin til gravide, og den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Når det imidlertid tages i betragtning:

- at der ikke skal administreres mere end to injektioner hydroxocobalamin,
- at tilstanden er potentielt livstruende,
- at der ikke findes nogen alternativ behandling,

kan hydroxocobalamin gives til gravide.

I tilfælde af kendt graviditet på tidspunktet for behandlingen med Cyanokit eller i tilfælde af, at graviditeten bliver kendt efter behandlingen med Cyanokit, opfordres sundhedspersonalet til straks at rapportere eksponeringen under graviditeten til indehaveren af markedsføringstilladelsen og/eller sundhedsmyndighederne og nøje følge op på graviditeten og dens gennemførelse.

##### Amning

Da hydroxocobalamin administreres i potentielt livstruende situationer, er amning ikke en kontraindikation. Da der ikke findes data angående spædbørn, der ammes, tilrådes det at stoppe amningen efter administration af Cyanokit.

##### Fertilitet

Der er ikke blevet udført studier af påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt blev hydroxocobalamin testet hos 347 forsøgspersoner i kliniske studier. På tidspunktet for administrationen af hydroxocobalamin var der mistanke om eksponering for cyanid hos 245 af de 347 patienter. De resterende 102 forsøgspersoner var raske frivillige, som ikke havde været udsat for cyanid på det tidspunkt, hvor hydroxocobalamin blev administreret.

##### Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af Cyanokit. Som følge af de begrænsede data er det imidlertid ikke muligt at beregne hyppigheden:

### Blod og lymfesystem

Fald i procentdelen af lymfocytter.

### Immunsystemet

Allergiske reaktioner, herunder angioneurotisk ødem, hududslæt, urticaria og pruritus.

### Psyriske forstyrrelser

Rastløshed.

### Nervesystemet

Hukommelsessvigt; svimmelhed.

### Øjne

Hævelse, irritation, rødme.

### Hjerte

Ventrikulære extrasystoler. Der blev observeret en stigning i hjerterefrekvensen hos cyanidforgiftede patienter.

### Vaskulære sygdomme

Midlertidig stigning i blodtrykket, der almindeligvis forsvinder inden for nogle timer; hdestigninger. Der blev observeret et fald i blodtrykket hos cyanidforgiftede patienter.

### Luftveje, thorax og mediastinum

Pleural effusion, dyspnø, tæthedsfornemmelse i halsen, tør hals, ubehag i brystet.

### Mave-tarm-kanalen

Abdominalt ubehag, dyspepsi, diaré, opkastning, kvalme, dysfagi.

### Hud og subkutane væv

Reversibel rødfarvning af hud og slimhinder: de fleste patienter vil opleve det i op til 15 dage efter administration af Cyanokit.

Pustuløst udslæt, som kan vare i flere uger og især viser sig på ansigt og hals.

### Nyrer og urinveje

- Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion, calciumoxalatkrystaller til stede i urinen (se pkt. 4.4).
- Kromaturi: urinen vil hos alle patienten få en ret markant rød farve i løbet af de første 3 dage efter administration. Farvningen af urinen kan vare i 35 dage efter administration af Cyanokit (se pkt. 4.4).

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Hovedpine; reaktion på injektionsstedet; perifert ødem.

## Undersøgelser

Cyanokit kan forårsage en rød misfarvning af plasma, som kan forårsage en kunstig stigning i eller reduktion af niveauet af visse laboratorieparametre (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Begrænsede data fra børn (i alderen 0 til 18 år), der blev behandlet med hydroxocobalamin, viste ingen forskel i hydroxocobalamins sikkerhedsprofil for voksne og børn.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Der er blevet administreret doser på op til 15 g uden rapportering af specifikke, dosisrelaterede bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen bestå af understøttende symptombehandling. Hæmodialyse kan være effektivt i denne situation, men er kun indiceret i tilfælde af en signifikant hydroxocobalamin-relateret toksicitet. Hydroxocobalamins dybe røde farve kan dog påvirke ydeevnen af hæmodialysemaskiner (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter, ATC-kode: V03AB33

#### Virkningsmekanisme

Hydroxocobalamins virkning ved behandling af cyanidforgiftning er baseret på, at det kan binde cyanid-ioner med en høj bindingsstyrke. Hvert hydroxocobalamin-molekyle kan binde en cyanid-ion ved at erstatte hydroxo-liganden, der er bundet til den trivalente kobolt-ion, og danne cyanocobalamin. Cyanocobalamin er et stabilt, ugiftigt stof, der udskilles i urinen.

#### Virkning

Af etiske grunde er der ikke blevet gennemført kontrollerede studier over virkning blandt mennesker.

- Dyrefarmakologi

Hydroxocobalamins effektivitet blev undersøgt i et kontrolleret forsøg med cyanidforgiftede, voksne hunde. Hundene blev forgiftet ved intravenøs administration af en dødelig dosis cyankalium. Derefter fik hundene natriumchlorid 9 mg/ml, 75 mg/kg eller 150 mg/kg hydroxocobalamin, der blev administreret intravenøst i 7,5 min. Doserne på 75 mg/kg og 150 mg/kg svarede omtrent til henholdsvis 5 g og 10 g hydroxocobalamin hos mennesker, ikke kun på basis af legemsvægt, men også på basis af  $C_{\max}$  for hydroxocobalamin [totale cobalamin-(III)-ioner, se pkt. 5.2].

Overlevelsesraten efter 4 timer og efter 14 dage var væsentlig højere i de dosisgrupper, der fik hydroxocobalamin 75 mg/kg og 150 mg/kg, sammenlignet med de hunde, der kun fik natriumchlorid 9 mg/ml:



## Overlevelsen af cyanidforgiftede hunde

| Parameter                        | Behandling                          |                    |                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                  | Natriumchlorid<br>9 mg/ml<br>(N=17) | Hydroxocobalamin   |                     |
|                                  |                                     | 75 mg/kg<br>(N=19) | 150 mg/kg<br>(N=18) |
| Overlevelse efter 4 timer, N (%) | 7 (41)                              | 18 (95)*           | 18 (100)*           |
| Overlevelse efter 14 dage, N (%) | 3 (18)                              | 15 (79)*           | 18 (100)*           |

\* p < 0,025

Histopatologien viste hjernelæsioner, der stemte overens med den cyanidinducerede hypoksi. Incidensen af hjernelæsioner var markant lavere hos de hunde, der fik 150 mg/kg hydroxocobalamin sammenlignet med de hunde, der fik 75 mg/kg hydroxocobalamin eller 9 mg/ml natriumchlorid.

Den hurtige og fuldstændige restitution af hæmodynamiske virkninger og derefter af blodgasser, pH og lactat efter cyanidforgiftningen var sandsynligvis medvirkende til det bedre resultat blandt de hydroxocobalamin-behandlede dyr. Hydroxocobalamin reducerede alle cyanidkoncentrationerne i blodet fra omkring 120 nmol/ml til 30-40 nmol/ml hen mod afslutningen af infusionen, sammenlignet med 70 nmol/ml hos de hunde, der kun fik natriumchlorid 9 mg/ml.

- Cyanidforgiftede patienter

I alt blev 245 patienter med formodet eller kendt cyanidforgiftning inkluderet i de kliniske studier, hvor effekten af hydroxocobalamin som antidot blev undersøgt. Hos 213 af de patienter, hvor udfaldet er kendt, overlevede 58 %. Af de 89 patienter, der døde, var 63 blevet fundet med hjertestop, hvilket kan tyde på, at mange af disse patienter næsten med sikkerhed havde lidt uoprettelig skade på hjernen forud for administration af hydroxocobalamin. Blandt de 144 patienter, der ikke initialt havde haft hjertestop, og hvor udfaldet er kendt, overlevede 118 (82 %). Derudover var der blandt 34 patienter med en kendt cyanid-koncentration, der lå over den dødelige grænse ( $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ), 21 (62 %) der overlevede efter behandling med hydroxocobalamin.

Administrationen af hydroxocobalamin var generelt forbundet med en normalisering af blodtrykket (systolisk blodtryk  $> 90 \text{ mmHg}$ ) hos 17 af 21 patienter (81 %), som havde lavt blodtryk (systolisk blodtryk  $> 0$  og  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) efter eksponering for cyanid. Hos de patienter, hvor en neurologisk vurdering var mulig i det tidsmæssige forløb (hos 96 af de 171 patienter, der havde neurologiske symptomer forud for administration af hydroxocobalamin), var der hos 51 (53 %) af patienterne, der fik hydroxocobalamin, en forbedring eller fuldstændig restitution af de neurologiske symptomer.

- Ældre

Ca. 50 personer i alderen 65 eller derover med kendt eller formodet cyanidforgiftning fik hydroxocobalamin i kliniske studier. Blandt disse patienter var effektiviteten af hydroxocobalamin generelt sammenlignelig med den hos yngre patienter.

- Pædiatrisk population

Der er dokumentation for virkningen fra 54 pædiatriske patienter. De pædiatriske patienters gennemsnitlige alder var omkring 6 år, og den gennemsnitlige dosis hydroxocobalamin var ca. 120 mg/kg legemsvægt. Overlevelseshraten på 41 % afhang meget af det kliniske miljø. Af de 20 pædiatriske patienter, som ikke initialt havde hjertestop, overlevede 18 (90 %), heraf 4 med sequelae. Generelt var virkningen af hydroxocobalamin blandt pædiatriske patienter sammenlignelig med den hos voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af Cyanokit forekommer der en signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske stoffer med lav molekylær vægt. Disse fortrænger hydroxoliganden, og der dannes forskellige cobalamin-(III)-komplekser. Disse cobalamin-(III)-ioner med lav molekylær vægt, herunder

også hydroxocobalamin, kaldes frie cobalamin-(III)-ioner; summen af de frie og de proteinbundne cobalamin-ioner kaldes totale cobalamin-(III)-ioner. For at kunne afspejle eksponeringen af alle derivaterne sammenlagt, blev farmakokinetikken for cobalamin-(III)-ioner undersøgt i stedet for hydroxocobalamins, hvilket nødvendiggjorde koncentrationsenheden  $\mu\text{g eq/ml}$  (dvs. cobalamin-(III)-enheden uden specifik ligand).

Den dosisproportionale farmakokinetik blev observeret efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 2,5 til 10 g Cyanokit hos raske frivillige. De gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$ -værdier for frie og totale cobalamin-(III)-ioner på hhv. 113 og 579  $\mu\text{g eq/ml}$  blev påvist efter en dosis Cyanokit på 5 g (den anbefalede initiale dosis). På samme måde blev de gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$ -værdier for frie og totale cobalamin-(III)-ioner på hhv. 197 og 995  $\mu\text{g eq/ml}$  påvist efter en dosis Cyanokit på 10 g. Den overvejende gennemsnitlige halveringstid for frie og totale cobalamin-(III)-ioner var ca. 26 til 31 timer ved et dosisniveau på 5 og 10 g.

Den gennemsnitlige totale mængde cobalamin-(III)-ioner, der blev udskilt i urinen i løbet af indsamlingsperioden på 72 timer, var ca. 60 % af en dosis på 5 g og ca. 50 % af en dosis på 10 g Cyanokit. Den samlede totale udskillelse i urinen blev beregnet til at være mindst 60 til 70 % af den administrerede dosis. Størstedelen af udskillelsen i urinen fandt sted inden for de første 24 timer, men der blev observeret rødfarvet urin i op til 35 dage efter den intravenøse infusion.

Der blev, efter omregning i forhold til legemsvægt, ikke fundet nogen stor forskel blandt mænd og kvinder i de farmakokinetiske parametre for frie og totale cobalamin-(III)-ioner i urin og plasma efter administration af 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos de cyanidforgiftede patienter forventes hydroxocobalamin at binde cyanid og danne cyanocobalamin, der herefter udskilles i urinen. Farmakokinetikken for de totale cobalamin-(III)-ioner kan i denne population være påvirket af kroppens cyanidbelastning, da cyanocobalamin blev rapporteret at have en 2-3 gange lavere halveringstid end de totale cobalamin-(III)-ioner hos raske frivillige.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Hos bedøvede kaniner udviste hydroxocobalamin en hæmodynamisk påvirkning (en forhøjelse af det gennemsnitlige arterielle blodtryk og af den totale perifere modstand, et fald i minutvolumen), som er relateret til dets evne til at udskille nitrogenoxid.

Baseret på konventionelle studier af toksiciteten efter både én og gentagne doser samt genotoksicitet, blev det ikke identificeret nogen specielle risici for mennesker. Lever og nyrer viste sig at være de vigtigste målorganer. Disse fund blev dog kun observeret ved eksponeringsniveauer, der betragtes som værende højere end den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer en begrænset relevans for den kliniske brug. Specielt blev der observeret leverfibrose hos hunde efter administration af 300 mg/kg hydroxocobalamin i 4 uger. Dette vil næppe have relevans for mennesker, da det ikke blev rapporteret i kortvarige forsøg, hvor hydroxocobalamin blev undersøgt.

Udviklingstoksicitet, herunder teratogenicitet, blev observeret hos rotter og kaniner ved dosisniveauer på 150 mg/kg og derover, der blev administreret dagligt under organogenesen. Dosen på 150 mg/kg svarer nogenlunde til den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Der findes hverken data angående mandlig og kvindelig fertilitet eller data om den præ- og postnatale udvikling. Hydroxocobalamin er ikke blevet vurderet med henblik på kræftfremkaldende potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Saltsyre (til justering af pH).

## 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der blev observeret fysisk uforligelighed (partikeldannelse) ved blanding af rekonstitueret hydroxocobalamin og følgende lægemidler: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, glyceryltrinitrat, pentobarbital, phenytoin-natrium, propofol og thiopental.

Der blev observeret kemisk uforligelighed ved blanding af rekonstitueret hydroxocobalamin og følgende lægemidler: adrenalin, lidocainhydrochlorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylcholinchlorid, amiodaronhydrochlorid, natriumhydrogencarbonat, natriumthiosulfat samt natriumnitrit, og det er blevet rapporteret med ascorbinsyre.

Disse og andre lægemidler må derfor ikke administreres samtidig med hydroxocobalamin gennem den samme intravenøse adgang.

Hydroxocobalamin bør ikke administreres samtidig med blodprodukter (fuldblod, røde blodlegemer, trombocyt koncentrat og frisk frosset plasma) gennem den samme intravenøse adgang.

## 6.3 Opbevaringstid

3 år.

Cyanokit kan, til ambulant brug, i korte perioder udsættes for temperaturudsving under almindelig transport (15 dage med temperaturer mellem 5 °C og 40 °C), transport i ørkenen (4 dage med temperaturer mellem 5 °C og 60 °C) og nedfrysings-/optøningscyklusser (15 dage med temperaturer mellem -20 °C og 40 °C). Hvis disse midlertidige betingelser er blevet overskredet, skal produktet bortskaffes.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) i 6 timer ved en temperatur på mellem 2 °C og 40 °C.

Set ud fra et mikrobielt synspunkt skal lægemidlet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 6 timer ved 2 °C - 8 °C.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløse type II-hætteglas, 250 ml, som er lukket med en bromobutylgummiprop og et aluminiumslåg med en plastikmembran.

Hver pakning indeholder to hætteglas (hvert hætteglas er pakket i en papæske), to sterile overføringskanyler, et sterilt intravenøst infusionsæt og et sterilt kort kateter til administration til børn.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 100 ml solvens. Den vedlagte sterile overføringskanyle skal anvendes. Den anbefalede solvens er natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Kun

i de tilfælde, hvor natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ikke er tilgængelig, kan der anvendes Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i stedet.

Cyanokit-hætteglasset skal vippes eller roteres i mindst 30 sekunder for at blande opløsningen. Det må ikke rystes, da rystelse af hætteglasset kan medføre skumdannelse, hvilket kan besværliggøre kontrol af opløsningen. Da den rekonstituerede opløsning er mørkerød, er det muligt, at nogle uopløselige partikler måske ikke ses. Derfor skal det intravenøse infusionssæt, der medfølger i pakningen, benyttes, da det indeholder et passende filter. Infusionssættet skal primes med den rekonstituerede opløsning. Hvis det er nødvendigt, gentages denne procedure med det andet hætteglas.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/420/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. november 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om Cyanokit findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cyanokit 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 5 g hydroxocobalamin.

Efter rekonstitution med 200 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Mørkerødt krystallinsk pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling ved kendt eller formodet cyanidforgiftning hos alle aldersgrupper.

Cyanokit skal administreres samtidig med, at der gennemføres passende dekontaminering og understøttende behandling (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

#### Initialdosis

*Voksne:* Den initiale dosis Cyanokit er 5 g (200 ml, fuldstændigt volumen af rekonstitueret opløsning).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den initiale dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

| Legemsvægt<br>i kg  | 5    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Initialdosis<br>i g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| i ml                | 14   | 28   | 56   | 84   | 112  | 140  | 168  |

#### Efterfølgende dosis

Afhængigt af forgiftningens sværhedsgrad og den kliniske respons (se pkt. 4.4) kan der administreres en efterfølgende dosis.

*Voksne:* Den efterfølgende dosis Cyanokit er 5 g (200 ml, fuldstændigt volumen af rekonstitueret opløsning).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den efterfølgende dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

## Maksimaldosis

*Voksne:* Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g.

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den maksimale totale anbefalede dosis 140 mg/kg, dog højst 10 g.

## Nedsat nyre- eller leverfunktion

Cyanokit administreres kun som akutbehandling i en livstruende situation. Derfor er en dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, selvom sikkerheden og virkningen af hydroxocobalamin ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

## Administration

Den initiale dosis Cyanokit administreres som en intravenøs infusion i løbet af 15 min.

Infusionshastigheden for den efterfølgende dosis varierer fra 15 min. (for de patienter, hvis tilstand er ekstremt ustabil) til 2 timer, afhængigt af patientens tilstand.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Ingen

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen af en cyanidforgiftning skal inkludere øjeblikkelig sikring af frie luftveje, tilstrækkelig ilt- og væsketilførsel, kardiovaskulær understøttelse og behandling af krampeanfald. Det er vigtigt, at metoden til dekontaminering udvælges afhængigt af eksponeringsvejen.

Cyanokit er ikke en erstatning for iltterapi og må ikke forsinke iværksættelsen af de ovenfor anførte tiltag.

Ofte erkendes tilstedeværelsen og graden af en cyanidforgiftning ikke i begyndelsen. Der findes ingen let tilgængelig og hurtig blodtest, der kan bekræfte en cyanidforgiftning. Behandlingen fastlægges på baggrund af anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning.

Cyanidforgiftning kan opstå som følge af udsættelse for røggasser (brand) i lukkede rum, inhalation, indtagelse eller dermal eksponering. Kilderne til cyanidforgiftning omfatter hydrogencyanid og dets salte, cyanogener, herunder cyanogene planter, alifatiske nitriler og langvarig eksponering for natriumnitroprussid.

## Tegn og symptomer på cyanidforgiftning

Almindelige tegn og symptomer på cyanidforgiftning inkluderer: kvalme, opkastning, hovedpine, ændret mental status (f.eks. forvirring og desorientering), trykken i brystet, dyspnø, takypnø eller hyperpnø (tidligt forløb), bradypnø eller apnø (sent forløb), hypertension (tidligt forløb) eller hypotension (sent forløb), kardiovaskulært kollaps, krampeanfald eller koma, mydriasis og en plasmalactatkoncentration på  $> 8$  mmol/l.

I katastrofetilfælde, f.eks. i forbindelse med terrorangreb eller kemikalieuheld, kan paniksymptomer, herunder takypnø og opkastning, ligne tidlige tegn på en cyanidforgiftning. Tilstedeværelsen af ændret mental status (forvirring og desorientering) og/eller mydriasis er tegn på en reel cyanidforgiftning.

### Indånding af røggasser

Ikke alle røgforgiftede har nødvendigvis en cyanidforgiftning, men kan have forbrændinger, traumer og kan have været udsat for andre toksiske stoffer, hvilket forværrer det kliniske billede. Før Cyanokit administreres, anbefales det at kontrollere, om den røgforgiftede person har:

- været udsat for røggasser i et lukket rum
- sod omkring mund, næse og/eller oropharynx
- ændret mental status

I så fald vil hypotension og/eller en plasmalactatkoncentration på  $\geq 10$  mmol/l (højere end den, der er nævnt under tegn og symptomer, da kulmonoxid bidrager til metabolisk acidose) være kraftige tegn på en cyanidforgiftning. Ved tilstedeværelsen af ovennævnte tegn må behandlingen med Cyanokit ikke udsættes for først at måle lactatkoncentrationen i plasma.

### Overfølsomhedsreaktioner

Hvis der er en kendt overfølsomhed over for hydroxocobalamin eller B<sub>12</sub>-vitamin, bør der foretages en risk/benefit-vurdering forud for administrationen af Cyanokit, da der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der får hydroxocobalamin (se pkt. 4.8).

### Nyresygdomme

Der er blevet observeret oxalatkrystaller i urinen hos raske frivillige, som har fået hydroxocobalamin. Tilfælde af akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og calciumoxalatkrystaller i urinen er blevet rapporteret hos patienter i behandling med hydroxocobalamin efter kendt eller formodet cyanidforgiftning. I nogle situationer var det nødvendigt med hæmodialyse for at opnå bedring (se pkt. 4.8).

Derfor skal der som en forsigtighedsregel udføres regelmæssig overvågning af nyrefunktionen efter administration af Cyanokit (herunder nitrogen og serumkreatinin) i 7 dage efter lægemidlet blev påbegyndt.

### Forhøjet blodtryk

Det kan forekomme, at blodtrykket stiger hos de patienter, der får hydroxocobalamin. Det forhøjede blodtryk er reversibelt og for det meste asymptomatisk. Den maksimale forhøjelse af blodtrykket er blevet observeret hen mod infusionens afslutning (se pkt. 4.8).

### Indvirkning på cyanidblodprøve

Hydroxocobalamin reducerer cyanidkoncentrationen i blodet. Selvom det ikke er påkrævet at påvise cyanidkoncentrationen i blodet, og dette på ingen måde må føre til, at behandlingen med hydroxocobalamin udsættes, kan det være nyttigt til at dokumentere en cyanidforgiftning. Ønsker man at påvise cyanidniveauet i blodet, anbefales det, at blodprøven tages, før behandlingen med Cyanokit indledes.

### Interferens med vurdering af forbrænding

Da hydroxocobalamin er mørkerødt, kan det føre til en rødfarvning af huden og kan derfor interferere med vurderingen af forbrændinger. Hudlæsioner, ødem og smerte er dog kraftige tegn på en forbrænding.

### Interferens med laboratorieprøver

Da hydroxocobalamin er mørkerødt, kan det medføre en interferens i forbindelse med bestemmelse af laboratorieparametre (f.eks. klinisk kemi, hæmatologi, koagulation og urinparametre). *In vitro*-prøver indikerer, at graden og varigheden af denne interferens afhænger af en række faktorer, som f.eks. doseringen af hydroxocobalamin, analyten, analytkoncentrationen, metoden, analysatoren,

koncentrationen af forskellige cobalamin-(III)-ioner, herunder cyanocobalamin, og til dels tiden fra prøvetagning til faktisk måling.

I følgende tabel beskrives, på baggrund af *in vitro*-studier og farmakokinetiske data fra raske frivillige, den interferens med laboratorieprøver, der muligvis kan observeres efter en hydroxocobalamin-dosis på 5 g. Efter en dosis på 10 g, kan interferensen forventes at være i yderligere 24 timer. Omfanget og varigheden af denne interferens kan, hos cyanid-forgiftede patienter, være forskellig i henhold til graden af intoksikation. Resultaterne kan variere betydeligt imellem forskellige analysatorer. Der skal derfor udvises forsigtighed, når resultaterne af disse laboratorieprøver rapporteres og fortolkes.

### Observeret *in vitro*-interferens af hydroxocobalamin med laboratorieprøver

| Laboratorie-parametre | Ingen interferens observeret  | Kunstigt øget*   | Kunstigt reduceret*                       | Uforudsigelig***  | Varighed af interferens efter en dosis på 5 g        |
|-----------------------|---|--|---|---|--|
| Klinisk kemi          | Calcium<br>Natrium<br>Kalium<br>Chlorid<br>Karbamid<br>Gammaglutamyl-transferase (GGT)  | Kreatinin<br>Total og konjugeret bilirubin**<br>Triglycerider<br>Kolesterol<br>Total protein<br>Glucose<br>Albumin<br>Alkalisk fosfatase | Alaninamino-transferase (ALAT)<br>Amylase | Fosfat<br>Urinsyre<br>Aspartatamino-transferase (ASAT)<br>Kreatinkinase (CK)<br>Kreatinkinase-isoenzym MB (CKMB)<br>Lactatdehydrogenase (LDH) | 24 timer med undtagelse af bilirubin (op til 4 dage) |
| Hæmatologi            | Erythrocytter<br>Hæmatokrit<br>Middelcellevolumen (MCV)<br>Leukocyter<br>Lymfocyter<br>Monocyter<br>Eosinofile<br>Neutrofile<br>Trombocyter | Hæmoglobin (Hb)<br>Middelcelle-hæmoglobin (MCH)<br>Middelcelle-hæmoglobin-koncentration (MCHC)   |   |   | 12-16 timer  |
| Koagulation           |   |  |   | Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)<br>Protrombintid (PT)<br>Quick eller INR  | 24 timer   |

\*  $\geq 10$  % interferens observeret på mindst én analysator

\*\* Kunstigt reduceret ved brug af diazo-metoden

\*\*\* Inkonsistente resultater

Anvendte analysatorer: ACL Futura (Instrumentation Laboratory), AxSYM/Architect (Abbott), BM Coasys<sup>110</sup> (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA<sup>□</sup> Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics)

Hydroxocobalamin kan interferere med alle kolorimetriske urinprøver. Virkningen på disse prøver varer typisk 48 timer efter en dosis på 5 g, men kan være længere. Der skal udvises forsigtighed ved fortolkning af kolorimetriske urinprøver, så længe kromaturi er tilstede.

### Interferens med hæmodialyse

Da hydroxocobalamin har en dyb rød farve, kan det forårsage, at hæmodialysemaskiner lukker ned på grund af en fejlagtigt detekteret 'blodlækage'. Der skal tages hensyn til dette, inden hæmodialyse påbegyndes hos patienter, som behandles med hydroxocobalamin.



#### Brug med andre cyanid-antidoter

Sikkerheden ved administration af andre cyanid-antidoter samtidig med Cyanokit, er ikke blevet påvist (se pkt. 6.2). Hvis det besluttes at administrere en anden cyanid-antidot sammen med Cyanokit, må disse lægemidler ikke administreres samtidig gennem samme intravenøse adgang (se pkt. 6.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Dyreforsøg har påvist teratogen virkning efter daglig eksponering under organogenesen (se pkt. 5.3). Der findes ingen adækvate data om anvendelsen af hydroxocobalamin til gravide, og den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Når det imidlertid tages i betragtning:

- at der ikke skal administreres mere end to injektioner hydroxocobalamin,
- at tilstanden er potentielt livstruende,
- at der ikke findes nogen alternativ behandling,

kan hydroxocobalamin gives til gravide.

I tilfælde af kendt graviditet på tidspunktet for behandlingen med Cyanokit eller i tilfælde af, at graviditeten bliver kendt efter behandlingen med Cyanokit, opfordres sundhedspersonalet til straks at rapportere eksponeringen under graviditeten til indehaveren af markedsføringstilladelsen og/eller sundhedsmyndighederne og nøje følge op på graviditeten og dens gennemførelse.

##### Amning

Da hydroxocobalamin administreres i potentielt livstruende situationer, er amning ikke en kontraindikation. Da der ikke findes data angående spædbørn, der ammes, tilrådes det at stoppe amningen efter administration af Cyanokit.

##### Fertilitet

Der er ikke blevet udført studier af påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt blev hydroxocobalamin testet hos 347 forsøgspersoner i kliniske studier. På tidspunktet for administrationen af hydroxocobalamin var der mistanke om eksponering for cyanid hos 245 af de 347 patienter. De resterende 102 forsøgspersoner var raske frivillige, som ikke havde været udsat for cyanid på det tidspunkt, hvor hydroxocobalamin blev administreret.

##### Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af Cyanokit. Som følge af de begrænsede data er det imidlertid ikke muligt at beregne hyppigheden:

### Blod og lymfesystem

Fald i procentdelen af lymfocytter.

### Immunsystemet

Allergiske reaktioner, herunder angioneurotisk ødem, hududslæt, urticaria og pruritus.

### Psyriske forstyrrelser

Rastløshed.

### Nervesystemet

Hukommelsessvigt; svimmelhed.

### Øjne

Hævelse, irritation, rødme.

### Hjerte

Ventrikulære extrasystoler. Der blev observeret en stigning i hjerterefrekvensen hos cyanidforgiftede patienter.

### Vaskulære sygdomme

Midlertidig stigning i blodtrykket, der almindeligvis forsvinder inden for nogle timer; hdestigninger. Der blev observeret et fald i blodtrykket hos cyanidforgiftede patienter.

### Luftveje, thorax og mediastinum

Pleural effusion, dyspnø, tæthedsfornemmelse i halsen, tør hals, ubehag i brystet.

### Mave-tarm-kanalen

Abdominalt ubehag, dyspepsi, diaré, opkastning, kvalme, dysfagi.

### Hud og subkutane væv

Reversibel rødfarvning af hud og slimhinder: de fleste patienter vil opleve det i op til 15 dage efter administration af Cyanokit.

Pustuløst udslæt, som kan vare i flere uger og især viser sig på ansigt og hals.

### Nyrer og urinveje

- Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion, calciumoxalatkrystaller til stede i urinen (se pkt. 4.4).
- Kromaturi: urinen vil hos alle patienten få en ret markant rød farve i løbet af de første 3 dage efter administration. Farvningen af urinen kan vare i 35 dage efter administration af Cyanokit (se pkt. 4.4).

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Hovedpine; reaktion på injektionsstedet; perifert ødem.

## Undersøgelser

Cyanokit kan forårsage en rød misfarvning af plasma, som kan forårsage en kunstig stigning i eller reduktion af niveauet af visse laboratorieparametre (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Begrænsede data fra børn (i alderen 0 til 18 år), der blev behandlet med hydroxocobalamin, viste ingen forskel i hydroxocobalamins sikkerhedsprofil for voksne og børn.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Der er blevet administreret doser på op til 15 g uden rapportering af specifikke, dosisrelaterede bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen bestå af understøttende symptombehandling. Hæmodialyse kan være effektivt i denne situation, men er kun indiceret i tilfælde af en signifikant hydroxocobalamin-relateret toksicitet. Hydroxocobalamins dybe røde farve kan dog påvirke ydeevnen af hæmodialysemaskiner (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter, ATC-kode: V03AB33

### Virkningsmekanisme

Hydroxocobalamins virkning ved behandling af cyanidforgiftning er baseret på, at det kan binde cyanid-ioner med en høj bindingsstyrke. Hvert hydroxocobalamin-molekyle kan binde en cyanid-ion ved at erstatte hydroxo-liganden, der er bundet til den trivalente kobolt-ion, og danne cyanocobalamin. Cyanocobalamin er et stabilt, ugiftigt stof, der udskilles i urinen.

### Virkning

Af etiske grunde er der ikke blevet gennemført kontrollerede studier over virkning blandt mennesker.

- Dyrefarmakologi

Hydroxocobalamins effektivitet blev undersøgt i et kontrolleret forsøg med cyanidforgiftede, voksne hunde. Hundene blev forgiftet ved intravenøs administration af en dødelig dosis cyankalium. Derefter fik hundene natriumchlorid 9 mg/ml, 75 mg/kg eller 150 mg/kg hydroxocobalamin, der blev administreret intravenøst i 7,5 min. Doserne på 75 mg/kg og 150 mg/kg svarede omtrent til henholdsvis 5 g og 10 g hydroxocobalamin hos mennesker, ikke kun på basis af legemsvægt, men også på basis af  $C_{\max}$  for hydroxocobalamin [totale cobalamin-(III)-ioner, se pkt. 5.2].

Overlevelsesraten efter 4 timer og efter 14 dage var væsentlig højere i de dosisgrupper, der fik hydroxocobalamin 75 mg/kg og 150 mg/kg, sammenlignet med de hunde, der kun fik natriumchlorid 9 mg/ml:

## Overlevelsen af cyanidforgiftede hunde

| Parameter                        | Behandling                          |                    |                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                  | Natriumchlorid<br>9 mg/ml<br>(N=17) | Hydroxocobalamin   |                     |
|                                  |                                     | 75 mg/kg<br>(N=19) | 150 mg/kg<br>(N=18) |
| Overlevelse efter 4 timer, N (%) | 7 (41)                              | 18 (95)*           | 18 (100)*           |
| Overlevelse efter 14 dage, N (%) | 3 (18)                              | 15 (79)*           | 18 (100)*           |

\* p < 0,025

Histopatologien viste hjernelæsioner, der stemte overens med den cyanidinducerede hypoksi. Incidensen af hjernelæsioner var markant lavere hos de hunde, der fik 150 mg/kg hydroxocobalamin sammenlignet med de hunde, der fik 75 mg/kg hydroxocobalamin eller 9 mg/ml natriumchlorid.

Den hurtige og fuldstændige restitution af hæmodynamiske virkninger og derefter af blodgasser, pH og lactat efter cyanidforgiftningen var sandsynligvis medvirkende til det bedre resultat blandt de hydroxocobalamin-behandlede dyr. Hydroxocobalamin reducerede alle cyanidkoncentrationerne i blodet fra omkring 120 nmol/ml til 30-40 nmol/ml hen mod afslutningen af infusionen, sammenlignet med 70 nmol/ml hos de hunde, der kun fik natriumchlorid 9 mg/ml.

- Cyanidforgiftede patienter

I alt blev 245 patienter med formodet eller kendt cyanidforgiftning inkluderet i de kliniske studier, hvor effekten af hydroxocobalamin som antidot blev undersøgt. Hos 213 af de patienter, hvor udfaldet er kendt, overlevede 58 %. Af de 89 patienter, der døde, var 63 blevet fundet med hjertestop, hvilket kan tyde på, at mange af disse patienter næsten med sikkerhed havde lidt uoprettelig skade på hjernen forud for administration af hydroxocobalamin. Blandt de 144 patienter, der ikke initialt havde haft hjertestop, og hvor udfaldet er kendt, overlevede 118 (82 %). Derudover var der blandt 34 patienter med en kendt cyanid-koncentration, der lå over den dødelige grænse ( $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ), 21 (62 %) der overlevede efter behandling med hydroxocobalamin.

Administrationen af hydroxocobalamin var generelt forbundet med en normalisering af blodtrykket (systolisk blodtryk  $> 90 \text{ mmHg}$ ) hos 17 af 21 patienter (81 %), som havde lavt blodtryk (systolisk blodtryk  $> 0$  og  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) efter eksponering for cyanid. Hos de patienter, hvor en neurologisk vurdering var mulig i det tidsmæssige forløb (hos 96 af de 171 patienter, der havde neurologiske symptomer forud for administration af hydroxocobalamin), var der hos 51 (53 %) af patienterne, der fik hydroxocobalamin, en forbedring eller fuldstændig restitution af de neurologiske symptomer.

- Ældre

Ca. 50 personer i alderen 65 eller derover med kendt eller formodet cyanidforgiftning fik hydroxocobalamin i kliniske studier. Blandt disse patienter var effektiviteten af hydroxocobalamin generelt sammenlignelig med den hos yngre patienter.

- Pædiatrisk population

Der er dokumentation for virkningen fra 54 pædiatriske patienter. De pædiatriske patienters gennemsnitlige alder var omkring 6 år, og den gennemsnitlige dosis hydroxocobalamin var ca. 120 mg/kg legemsvægt. Overlevelseshraten på 41 % afhang meget af det kliniske miljø. Af de 20 pædiatriske patienter, som ikke initialt havde hjertestop, overlevede 18 (90 %), heraf 4 med sequelae. Generelt var virkningen af hydroxocobalamin blandt pædiatriske patienter sammenlignelig med den hos voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af Cyanokit forekommer der en signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske stoffer med lav molekylær vægt. Disse fortrænger hydroxoliganden, og der dannes forskellige cobalamin-(III)-komplekser. Disse cobalamin-(III)-ioner med lav molekylær vægt, herunder

også hydroxocobalamin, kaldes frie cobalamin-(III)-ioner; summen af de frie og de proteinbundne cobalamin-ioner kaldes totale cobalamin-(III)-ioner. For at kunne afspejle eksponeringen af alle derivaterne sammenlagt, blev farmakokinetikken for cobalamin-(III)-ioner undersøgt i stedet for hydroxocobalamins, hvilket nødvendiggjorde koncentrationsenheden  $\mu\text{g eq/ml}$  (dvs. cobalamin-(III)-enheden uden specifik ligand).

Den dosisproportionale farmakokinetik blev observeret efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 2,5 til 10 g Cyanokit hos raske frivillige. De gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$ -værdier for frie og totale cobalamin-(III)-ioner på hhv. 113 og 579  $\mu\text{g eq/ml}$  blev påvist efter en dosis Cyanokit på 5 g (den anbefalede initiale dosis). På samme måde blev de gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$ -værdier for frie og totale cobalamin-(III)-ioner på hhv. 197 og 995  $\mu\text{g eq/ml}$  påvist efter en dosis Cyanokit på 10 g. Den overvejende gennemsnitlige halveringstid for frie og totale cobalamin-(III)-ioner var ca. 26 til 31 timer ved et dosisniveau på 5 og 10 g.

Den gennemsnitlige totale mængde cobalamin-(III)-ioner, der blev udskilt i urinen i løbet af indsamlingsperioden på 72 timer, var ca. 60 % af en dosis på 5 g og ca. 50 % af en dosis på 10 g Cyanokit. Den samlede totale udskillelse i urinen blev beregnet til at være mindst 60 til 70 % af den administrerede dosis. Størstedelen af udskillelsen i urinen fandt sted inden for de første 24 timer, men der blev observeret rødfarvet urin i op til 35 dage efter den intravenøse infusion.

Der blev, efter omregning i forhold til legemsvægt, ikke fundet nogen stor forskel blandt mænd og kvinder i de farmakokinetiske parametre for frie og totale cobalamin-(III)-ioner i urin og plasma efter administration af 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos de cyanidforgiftede patienter forventes hydroxocobalamin at binde cyanid og danne cyanocobalamin, der herefter udskilles i urinen. Farmakokinetikken for de totale cobalamin-(III)-ioner kan i denne population være påvirket af kroppens cyanidbelastning, da cyanocobalamin blev rapporteret at have en 2-3 gange lavere halveringstid end de totale cobalamin-(III)-ioner hos raske frivillige.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Hos bedøvede kaniner udviste hydroxocobalamin en hæmodynamisk påvirkning (en forhøjelse af det gennemsnitlige arterielle blodtryk og af den totale perifere modstand, et fald i minutvolumen), som er relateret til dets evne til at udskille nitrogenoxid.

Baseret på konventionelle studier af toksiciteten efter både én og gentagne doser samt genotoksicitet, blev det ikke identificeret nogen specielle risici for mennesker. Lever og nyrer viste sig at være de vigtigste målorganer. Disse fund blev dog kun observeret ved eksponeringsniveauer, der betragtes som værende højere end den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer en begrænset relevans for den kliniske brug. Specielt blev der observeret leverfibrose hos hunde efter administration af 300 mg/kg hydroxocobalamin i 4 uger. Dette vil næppe have relevans for mennesker, da det ikke blev rapporteret i kortvarige forsøg, hvor hydroxocobalamin blev undersøgt.

Udviklingstoksicitet, herunder teratogenicitet, blev observeret hos rotter og kaniner ved dosisniveauer på 150 mg/kg og derover, der blev administreret dagligt under organogenesen. Dosen på 150 mg/kg svarer nogenlunde til den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Der findes hverken data angående mandlig og kvindelig fertilitet eller data om den præ- og postnatale udvikling. Hydroxocobalamin er ikke blevet vurderet med henblik på kræftfremkaldende potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Saltsyre (til justering af pH).

## 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Der blev observeret fysisk uforligelighed (partikeldannelse) ved blanding af rekonstitueret hydroxocobalamin og følgende lægemidler: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, glyceryltrinitrat, pentobarbital, phenytoin-natrium, propofol og thiopental.

Der blev observeret kemisk uforligelighed ved blanding af rekonstitueret hydroxocobalamin og følgende lægemidler: adrenalin, lidocainhydrochlorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylcholinchlorid, amiodaronhydrochlorid, natriumhydrogencarbonat, natriumthiosulfat samt natriumnitrit, og det er blevet rapporteret med ascorbinsyre.

Disse og andre lægemidler må derfor ikke administreres samtidig med hydroxocobalamin gennem den samme intravenøse adgang.

Hydroxocobalamin bør ikke administreres samtidig med blodprodukter (fuldblod, røde blodlegemer, trombocytkoncentrat og frisk frosset plasma) gennem den samme intravenøse adgang.

## 6.3 Opbevaringstid

3 år.

Cyanokit kan, til ambulant brug, i korte perioder udsættes for temperaturudsving under almindelig transport (15 dage med temperaturer mellem 5 °C og 40 °C), transport i ørkenen (4 dage med temperaturer mellem 5 °C og 60 °C) og nedfrysings-/optøningscyklusser (15 dage med temperaturer mellem -20 °C og 40 °C). Hvis disse midlertidige betingelser er blevet overskredet, skal produktet bortskaffes.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) i 6 timer ved en temperatur på mellem 2 °C og 40 °C.

Set ud fra et mikrobielt synspunkt skal lægemidlet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 6 timer ved 2 °C - 8 °C.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløse type I-hætteglas, 250 ml, som er lukket med en bromobutylgummiprop og et aluminiumslåg med en plastikmembran.

Hver pakning indeholder et hætteglas pakket i en papæske, én steril overføringskanyale, et sterilt intravenøst infusionsæt og et sterilt kort kateter til administration til børn.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 200 ml solvens. Den vedlagte sterile overføringskanyale skal anvendes. Den anbefalede solvens er natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Kun i de tilfælde hvor natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ikke er tilgængelig, kan der anvendes Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i stedet.

Cyanokit-hætteglasset skal vippes eller roteres i mindst 1 minut for at blande opløsningen. Det må ikke rystes, da rystelse af hætteglasset kan medføre skumdannelse, hvilket kan besværliggøre kontrol af opløsningen. Da den rekonstituerede opløsning er mørkerød, er det muligt, at nogle uopløselige partikler måske ikke ses. Derfor skal det intravenøse infusionssæt, der medfølger i pakningen, benyttes, da det indeholder et passende filter. Infusionssættet skal primes med den rekonstituerede opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/420/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. november 2007  
Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om Cyanokit findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Eller

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

Eller

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 2,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2,5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 100 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesstof: Saltsyre (til justering af pH)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning  
To hætteglas  
To overføringskanyler.  
Et intravenøst infusionssæt.  
Et kort kateter til administration til børn.

Dette kit indeholder ikke solvens.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende opbevaringsbetingelser ved ambulant anvendelse.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/420/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****PAPÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 2,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2,5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 100 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestof: Saltsyre (til justering af pH).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning.  
Et hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

|   |
|---|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|--|

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

|   |
|---|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|---|

EU/1/07/420/001

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Batch

|  |
|--|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--|

Receptpligtigt lægemiddel.

|   |
|---|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|--|

Fritaget fra krav om brailleskrift



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 2,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2,5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 100 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestof: Saltsyre (til justering af pH).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning. Indeholder 2,5 g hydroxocobalamin.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

|   |
|---|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|--|

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

|   |
|---|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|---|

EU/1/07/420/001

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Batch

|  |
|--|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--|

Receptpligtigt lægemiddel.

|   |
|---|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|--|

Fritaget fra krav om brailleskrift

|   |
|---|
| <b>SELVKLÆBENDE ETIKET MED INFORMATION TIL LÆGER OG<br/>SUNDHEDSPERSONALE</b> |
|---|

“Skal påklæbes patientens journal:

Denne patient har fået administreret cyanokit.

Cyanokit kan interferere med vurderingen af forbrændinger (rødfarvning af huden) og laboratorieprøver og kan forårsage, at hæmodialysemaskiner lukker ned (jf. produktresuméet).”

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hætteglasset indeholder 5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 200 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesstof: Saltsyre (til justering af pH)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning  
Et hætteglas  
En overføringskanyle.  
Et intravenøst infusionssæt.  
Et kort kateter til administration til børn.

Dette kit indeholder ikke solvens.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende opbevaringsbetingelser ved ambulant anvendelse.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/420/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****PAPÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hætteglasset indeholder 5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 200 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesstof: Saltsyre (til justering af pH).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning.  
Et hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

|   |
|---|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|--|

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

|   |
|---|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|---|

EU/1/07/420/002

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Batch

|  |
|--|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--|

Receptpligtigt lægemiddel.

|   |
|---|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|--|

Fritaget fra krav om brailleskrift

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyanokit 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hydroxocobalamin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hætteglasset indeholder 5 g hydroxocobalamin. Efter rekonstituering med 200 ml solvens indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 25 mg hydroxocobalamin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesstof: Saltsyre (til justering af pH).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning. Indeholder 5 g hydroxocobalamin.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.



|   |
|---|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|--|

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

|   |
|---|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|---|

EU/1/07/420/002

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Batch

|  |
|--|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--|

Receptpligtigt lægemiddel.

|   |
|---|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|--|

Fritaget fra krav om brailleskrift

|   |
|---|
| <b>SELVKLÆBENDE ETIKET MED INFORMATION TIL LÆGER OG<br/>SUNDHEDSPERSONALE</b> |
|---|

“Skal påklæbes patientens journal:

Denne patient har fået administreret cyanokit.

Cyanokit kan interferere med vurderingen af forbrændinger (rødfarvning af huden) og laboratorieprøver og kan forårsage, at hæmodialysemaskiner lukker ned (jf. produktresuméet).”

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Cyanokit 2,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning** Hydroxocobalamin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før Cyanokit bruges
3. Sådan skal Cyanokit bruges
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Cyanokit indeholder det aktive stof hydroxocobalamin.

Cyanokit er en modgift til behandling af kendt eller formodet cyanidforgiftning hos alle aldersgrupper. Behandlingen med Cyanokit skal foretages samtidig med, at der gennemføres passende afgiftning og understøttende behandling.

Cyanid er et meget giftigt kemikalie. Cyanidforgiftning kan forårsages af røggasser, som indåndes i forbindelse med brand i hjemmet eller industribrand. Du kan også få cyanidforgiftning, hvis du indånder eller indtager cyanid, eller hvis cyanid kommer i kontakt med din hud.

#### **2. Det skal du vide, før Cyanokit bruges**

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet

- hvis du er allergisk over for hydroxocobalamin eller B<sub>12</sub>-vitamin. Det skal de tage med i deres overvejelser, inden de behandler dig med Cyanokit.
- hvis du er blevet behandlet med Cyanokit og du skal have taget følgende:
  - blod- eller urinprøver. Cyanokit kan ændre resultaterne af disse prøver.
  - brandsårsvurdering. Cyanokit kan påvirke vurderingen, da det forårsager en rødfarvning af huden.
  - hæmodialyse. Cyanokit kan føre til, at hæmodialysemaskinen lukker ned, indtil det elimineres fra blodet (mindst 5,5 til 6,5 dage).
  - overvågning af nyrefunktionen: Cyanokit kan føre til nyresvigt og krystaller i urinen.

##### **Brug af anden medicin sammen med Cyanokit**

Fortæl altid lægen eller andet sundhedspersonale, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der findes detaljerede oplysninger til din læge eller andet sundhedspersonale om, hvordan Cyanokit anvendes sammen med anden medicin sidst i denne indlægsseddel (se 'Håndtering').

## Graviditet og amning

Dette lægemiddel er beregnet til akutbehandling i nødstilfælde. Det kan anvendes under graviditet og amning.

Fortæl det til din læge så hurtigt som muligt, hvis du var gravid eller tror, du kan have været gravid under behandlingen med Cyanokit.

Lægen vil anbefale, at du stopper amning efter behandling med Cyanokit.

## 3. Sådan skal Cyanokit bruges

En læge eller sundhedspersonalet vil give dig Cyanokit ved infusion gennem en blodåre. Du kan have behov for én eller to infusioner.

Din første infusion af Cyanokit vil vare ca. 15 min. For voksne er den indledende dosis 5 g. For børn er den 70 mg/kg kropsvægt, op til en maksimal dosis på 5 g. Hvis du har brug for en yderligere infusion, vil den vare fra ca. 15 min. til 2 timer. Det afhænger af, hvor alvorlig forgiftningen er. Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g for voksne og 140 mg/kg for børn, op til et maksimum på 10 g.

Der findes detaljerede oplysninger til din læge eller andet sundhedspersonale om, hvordan Cyanokit-infusionen klargøres og valg af dosis sidst i denne indlægsseddel (se 'Håndtering').

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forventes (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

### Allergi (overfølsomhed)

Kontakt **straks** din læge, hvis du har følgende symptomer under eller efter behandlingen:

- hævelse omkring øjne, læber, tunge, hals eller hænder
- vejrtrækningsbesvær, hæshed, talebesvær
- rødme i huden, nældefeber (urticaria) eller kløe.

**Sådanne bivirkninger kan være alvorlige og kræve øjeblikkelig lægehjælp.**

### Hjerte og blodtryk

- symptomer som hovedpine og svimmelhed, da de kan skyldes en stigning i blodtrykket. Denne stigning i blodtrykket vil især forekomme hen mod afslutningen af behandlingen og vil almindeligvis forsvinde igen inden for nogle timer
- uregelmæssig hjerterebank
- rødme i ansigtet (hedestigning).

Der er også set fald i blodtrykket og hurtigere hjerteslag hos patienter med cyanidforgiftning.

### Vejrtrækning

- væske i brystet (pleural effusion)
- vejrtrækningsbesvær
- en følelse af sammensnøring i halsen
- tør hals
- trykken for brystet.

### Problemer med nyrerne og urinen

- nyreskader, såsom akut nedsat nyrefunktion og krystaller i urinen.
- Rødfarvning af urinen.

Alle patienter får en stærk rødfarvning af urinen i de første tre dage efter behandlingen. Urinen kan blive ved med at være farvet i op til 35 dage efter behandlingen med Cyanokit. Denne rødfarvning har ikke andre virkninger på din krop.

### Fordøjelsen

- ubehag i maven
- fordøjelsesbesvær
- diaré
- kvalme
- opkastning
- synkebesvær.

### Øjne

- hævelse, irritation, rødme.

### Hudreaktioner

- de fleste patienter vil opleve en reversibel rødfarvning af huden og membranerne langs kroppens hulrum (slimhinderne), der kan vare i op til 15 dage efter administration af Cyanokit.
- udslæt med blærer på huden (pustuløst udslæt). Dette kan vare i flere uger og viser sig især på ansigt og hals.
- betændelse det sted på kroppen, hvor infusionen med medicin blev indgivet.

### Andre bivirkninger

- rastløshed
- hukommelsesproblemer
- svimmelhed
- hovedpine
- hævede ankler
- forandrede resultater af blodprøver for visse hvide blodlegemer (lymfocytter)
- farvet blodplasma, som kan føre til en kunstig stigning i eller reduktion af niveauerne på visse laboratorieprøver.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset, papæskan og pakningen efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Cyanokit kan, til ambulant brug, i korte perioder udsættes for temperaturudsving under

- almindelig transport (15 dage med temperaturer mellem 5 °C og 40 °C)
- transport i ørkenen (4 dage med temperaturer mellem 5 °C og 60 °C) og
- nedfrysnings-/optøningscyklusser (15 dage med temperaturer mellem -20 °C og 40 °C)

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel: se 'Håndtering' til sidst i denne indlægsseddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Cyanokit indeholder:**

- Aktivt stof: hydroxocobalamin. Hvert hætteglas indeholder 2,5 g hydroxocobalamin. Efter opløsning i 100 ml fortyndingsvæske indeholder hver ml af infusionsvæsken 25 mg hydroxocobalamin.
- Øvrigt indholdsstof: saltsyre (til justering af pH)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Cyanokit pulver til infusionsvæske, opløsning, er et mørkerødt, krystallinsk pulver, der leveres i et hætteglas, som er lukket med en bromobutylgummiprop og et aluminiumslåg med en plastikmembran.

Hver pakning indeholder to hætteglas (hvert hætteglas er pakket i en papæske), to sterile overføringskanyler, et sterilt intravenøst infusionssæt og et sterilt kort kateter til brug til børn.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

### **Fremstiller**

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

Eller

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

Eller

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

## Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

## Håndtering

**Behandlingen af en cyanidforgiftning skal inkludere øjeblikkelig sikring af frie luftveje, tilstrækkelig ilt- og væsketilførsel, kardiovaskulær understøttelse og behandling af krampeanfald. Det er vigtigt, at metoden til dekontaminering udvælges afhængigt af eksponeringsvejen.**

**Cyanokit er ikke en erstatning for iltterapi og må ikke forsinke iværksættelsen af de ovenfor anførte tiltag.**

**Ofte erkendes tilstedeværelsen og graden af en cyanidforgiftning ikke i begyndelsen. Der findes ingen let tilgængelig og hurtig blodtest, der kan bekræfte en cyanidforgiftning. Hvis man alligevel ønsker at påvise cyanidniveauet i blodet, anbefales det, at blodprøven tages, før behandlingen med Cyanokit indledes. Behandlingen fastlægges på baggrund af anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning. Ved klinisk mistanke om cyanidforgiftning anbefales det kraftigt, at Cyanokit administreres omgående.**

## Klargøring af Cyanokit

Hvert hætteglas skal rekonstitueres **med 100 ml solvens**. Den vedlagte sterile overføringskanyle skal anvendes. Den anbefalede solvens er **natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**. Kun i de tilfælde hvor natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ikke er tilgængelig, kan der anvendes Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i stedet.

Cyanokit-hætteglasset skal vippes eller roteres i mindst 30 sekunder for at blande opløsningen. Det må ikke rystes, da rystelse af hætteglasset kan medføre skumdannelse, hvilket kan besværliggøre kontrol af opløsningen. Da den rekonstituerede opløsning er mørkerød, er det muligt, at nogle uopløselige partikler måske ikke ses. Derfor skal det intravenøse infusionssæt, der medfølger i pakningen, benyttes, da det indeholder et passende filter. Infusionssættet skal primes med den rekonstituerede opløsning. Hvis det er nødvendigt, gentages denne procedure med det andet hætteglas.

## Dosering

### Initialdosis

*Voksne:* Den initiale dosis Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den initiale dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

| Legemsvægt<br>i kg  | 5    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Initialdosis<br>i g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| i ml                | 14   | 28   | 56   | 84   | 112  | 140  | 168  |



### **Efterfølgende dosis**

Afhængigt af forgiftningens sværhedsgrad og den kliniske respons kan der administreres en efterfølgende dosis.

*Voksne:* Den efterfølgende dosis Cyanokit er 5 g (2 x 100 ml).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den efterfølgende dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

### **Maksimaldosis**

*Voksne:* Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g.

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den maksimale totale anbefalede dosis 140 mg/kg, dog højst 10 g.

### **Nedsat nyre- eller leverfunktion**

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter.

### **Administration**

Den initiale dosis af Cyanokit administreres som en intravenøs infusion i løbet af 15 min.

Infusionshastigheden for den efterfølgende dosis varierer fra 15 min. (for de patienter, hvis tilstand er ekstremt ustabil) til 2 timer, afhængigt af patientens tilstand.

### **Samtidig administration af Cyanokit og andre produkter**

Cyanokit må kun blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Da der er påvist fysisk og kemisk uforlidelighed med et antal udvalgte lægemidler, der ofte anvendes ved genoplivning, må disse og andre lægemidler derfor ikke administreres samtidig med hydroxocobalamin gennem den samme intravenøse adgang.

Hvis blodprodukter (fuldblod, røde blodlegemer, trombocyt koncentrat og frisk frosset plasma) og hydroxocobalamin administreres samtidig, anbefales det at bruge separate intravenøse adgange (helst på kontralaterale ekstremiteter).

**Kombination med en anden cyanid-antidot:** Der blev observeret kemisk uforlidelighed med natriumthiosulfat og natriumnitrit. Hvis det besluttet at administrere en anden cyanid-antidot sammen med Cyanokit, må disse lægemidler ikke administreres samtidig gennem samme intravenøse adgang.

### **Stabilitet af den rekonstituerede opløsning**

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i den rekonstituerede opløsning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) i 6 timer ved en temperatur på mellem 2 °C og 40 °C.

Set fra et mikrobielt synspunkt skal lægemidlet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 6 timer ved 2 °C til 8 °C.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Cyanokit 5 g pulver til infusionsvæske, opløsning** Hydroxocobalamin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før Cyanokit bruges
3. Sådan skal Cyanokit bruges
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Cyanokit indeholder det aktive stof hydroxocobalamin.

Cyanokit er en modgift til behandling af kendt eller formodet cyanidforgiftning hos alle aldersgrupper. Behandlingen med Cyanokit skal foretages samtidig med, at der gennemføres passende afgiftning og understøttende behandling.

Cyanid er et meget giftigt kemikalie. Cyanidforgiftning kan forårsages af røggasser, som indåndes i forbindelse med brand i hjemmet eller industribrand. Du kan også få cyanidforgiftning, hvis du indånder eller indtager cyanid, eller hvis cyanid kommer i kontakt med din hud.

#### **2. Det skal du vide, før Cyanokit bruges**

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet

- hvis du er allergisk over for hydroxocobalamin eller B<sub>12</sub>-vitamin. Det skal de tage med i deres overvejelser, inden de behandler dig med Cyanokit.
- hvis du er blevet behandlet med Cyanokit og du skal have taget følgende:
  - blod- eller urinprøver. Cyanokit kan ændre resultaterne af disse prøver.
  - brandsårsvurdering. Cyanokit kan påvirke vurderingen, da det forårsager en rødfarvning af huden.
  - hæmodialyse. Cyanokit kan føre til, at hæmodialysemaskinen lukker ned, indtil det elimineres fra blodet (mindst 5,5 til 6,5 dage).
  - overvågning af nyrefunktionen: Cyanokit kan føre til nyresvigt og krystaller i urinen.

##### **Brug af anden medicin sammen med Cyanokit**

Fortæl altid lægen eller andet sundhedspersonale, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der findes detaljerede oplysninger til din læge eller andet sundhedspersonale om, hvordan Cyanokit anvendes sammen med anden medicin sidst i denne indlægsseddel (se 'Håndtering').

## Graviditet og amning

Dette lægemiddel er beregnet til akutbehandling i nødstilfælde. Det kan anvendes under graviditet og amning.

Fortæl det til din læge så hurtigt som muligt, hvis du var gravid eller tror, du kan have været gravid under behandlingen med Cyanokit.

Lægen vil anbefale, at du stopper amning efter behandling med Cyanokit.

## 3. Sådan skal Cyanokit bruges

En læge eller sundhedspersonalet vil give dig Cyanokit ved infusion gennem en blodåre. Du kan have behov for én eller to infusioner.

Din første infusion af Cyanokit vil vare ca. 15 min. For voksne er den indledende dosis 5 g. For børn er den 70 mg/kg kropsvægt, op til en maksimal dosis på 5 g. Hvis du har brug for en yderligere infusion, vil den vare fra ca. 15 min. til 2 timer. Det afhænger af, hvor alvorlig forgiftningen er. Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g for voksne og 140 mg/kg for børn, op til et maksimum på 10 g.

Der findes detaljerede oplysninger til din læge eller andet sundhedspersonale om, hvordan Cyanokit-infusionen klargøres og valg af dosis sidst i denne indlægsseddel (se 'Håndtering').

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forventes (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

### Allergi (overfølsomhed)

Kontakt **straks** din læge, hvis du har følgende symptomer under eller efter behandlingen:

- hævelse omkring øjne, læber, tunge, hals eller hænder
- vejrtrækningsbesvær, hæshed, talebesvær
- rødme i huden, nældefeber (urticaria) eller kløe.

**Sådanne bivirkninger kan være alvorlige og kræve øjeblikkelig lægehjælp.**

### Hjerte og blodtryk

- symptomer som hovedpine og svimmelhed, da de kan skyldes en stigning i blodtrykket. Denne stigning i blodtrykket vil især forekomme hen mod afslutningen af behandlingen og vil almindeligvis forsvinde igen inden for nogle timer
- uregelmæssig hjerterebank
- rødme i ansigtet (hedestigning).

Der er også set fald i blodtrykket og hurtigere hjerteslag hos patienter med cyanidforgiftning.

### Vejrtrækning

- væske i brystet (pleural effusion)
- vejrtrækningsbesvær
- en følelse af sammensnøring i halsen
- tør hals
- trykken for brystet.

### Problemer med nyrerne og urinen

- nyreskader, såsom akut nedsat nyrefunktion og krystaller i urinen.
- Rødfarvning af urinen.

Alle patienter får en stærk rødfarvning af urinen i de første tre dage efter behandlingen. Urinen kan blive ved med at være farvet i op til 35 dage efter behandlingen med Cyanokit. Denne rødfarvning har ikke andre virkninger på din krop.

### Fordøjelsen

- ubehag i maven
- fordøjelsesbesvær
- diaré
- kvalme
- opkastning
- synkebesvær.

### Øjne

- hævelse, irritation, rødme.

### Hudreaktioner

- de fleste patienter vil opleve en reversibel rødfarvning af huden og membranerne langs kroppens hulrum (slimhinderne), der kan vare i op til 15 dage efter administration af Cyanokit.
- udslæt med blærer på huden (pustuløst udslæt). Dette kan vare i flere uger og viser sig især på ansigt og hals.
- betændelse det sted på kroppen, hvor infusionen med medicin blev indgivet.

### Andre bivirkninger

- rastløshed
- hukommelsesproblemer
- svimmelhed
- hovedpine
- hævede ankler
- forandrede resultater af blodprøver for visse hvide blodlegemer (lymfocytter)
- farvet blodplasma, som kan føre til en kunstig stigning i eller reduktion af niveauerne på visse laboratorieprøver.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset, papæskan og pakningen efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Cyanokit kan, til ambulant brug, i korte perioder udsættes for temperaturudsving under

- almindelig transport (15 dage med temperaturer mellem 5 °C og 40 °C)
- transport i ørkenen (4 dage med temperaturer mellem 5 °C og 60 °C) og
- nedfrysnings-/optøningscyklusser (15 dage med temperaturer mellem -20 °C og 40 °C)

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel: se 'Håndtering' til sidst i denne indlægsseddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Cyanokit indeholder:**

- Aktivt stof: hydroxocobalamin. Hætteglasset indeholder 5 g hydroxocobalamin. Efter opløsning i 200 ml fortyndingsvæske indeholder hver ml af infusionsvæsken 25 mg hydroxocobalamin.
- Øvrigt indholdsstof: saltsyre (til justering af pH)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Cyanokit pulver til infusionsvæske, opløsning, er et mørkerødt, krystallinsk pulver, der leveres i et hætteglas, som er lukket med en bromobutylgummiprop og et aluminiumslåg med en plastikmembran.

Hver pakning indeholder et hætteglas pakket i en papæske, en steril overføringskanyle, et sterilt intravenøst infusionsæt og et sterilt kort kateter til brug til børn.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

### **Fremstiller**

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

Eller

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

Eller

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

## Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

## Håndtering

**Behandlingen af en cyanidforgiftning skal inkludere øjeblikkelig sikring af frie luftveje, tilstrækkelig ilt- og væsketilførsel, kardiovaskulær understøttelse og behandling af krampeanfald. Det er vigtigt, at metoden til dekontaminering udvælges afhængigt af eksponeringsvejen.**

**Cyanokit er ikke en erstatning for iltterapi og må ikke forsinke iværksættelsen af de ovenfor anførte tiltag.**

**Ofte erkendes tilstedeværelsen og graden af en cyanidforgiftning ikke i begyndelsen. Der findes ingen let tilgængelig og hurtig blodtest, der kan bekræfte en cyanidforgiftning. Hvis man alligevel ønsker at påvise cyanidniveauet i blodet, anbefales det, at blodprøven tages, før behandlingen med Cyanokit indledes. Behandlingen fastlægges på baggrund af anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning. Ved klinisk mistanke om cyanidforgiftning anbefales det kraftigt, at Cyanokit administreres omgående.**

## Klargøring af Cyanokit

Hætteglasset skal rekonstitueres **med 200 ml solvens**. Den vedlagte sterile overføringskanyale skal anvendes. Den anbefalede solvens er **natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**. Kun i de tilfælde hvor natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ikke er tilgængelig, kan der anvendes Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i stedet.

Cyanokit-hætteglasset skal vippes eller roteres i mindst 1 minut for at blande opløsningen. Det må ikke rystes, da rystelse af hætteglasset kan medføre skumdannelse, hvilket kan besværliggøre kontrol af opløsningen. Da den rekonstituerede opløsning er mørkerød, er det muligt, at nogle uopløselige partikler måske ikke ses. Derfor skal det intravenøse infusionssæt, der medfølger i pakningen, benyttes, da det indeholder et passende filter. Infusionssættet skal primes med den rekonstituerede opløsning.

## Dosering

### Initialdosis

*Voksne:* Den initiale dosis Cyanokit er 5 g (200 ml, fuldstændigt volumen af rekonstitueret opløsning).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den initiale dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

| Legemsvægt<br>i kg  | 5    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Initialdosis<br>i g | 0,35 | 0,70 | 1,40 | 2,10 | 2,80 | 3,50 | 4,20 |
| i ml                | 14   | 28   | 56   | 84   | 112  | 140  | 168  |

### **Efterfølgende dosis**

Afhængigt af forgiftningens sværhedsgrad og den kliniske respons kan der administreres en efterfølgende dosis.

*Voksne:* Den efterfølgende dosis Cyanokit er 5 g (200 ml, fuldstændigt volumen af rekonstitueret opløsning).

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den efterfølgende dosis Cyanokit 70 mg/kg legemsvægt, dog højst 5 g.

### **Maksimaldosis**

*Voksne:* Den maksimale totale anbefalede dosis er 10 g.

*Pædiatrisk population:* Hos spædbørn, børn og unge (i alderen 0 til 18 år) er den maksimale totale anbefalede dosis 140 mg/kg, dog højst 10 g.

### **Nedsat nyre- eller leverfunktion**

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter.

### **Administration**

Den initiale dosis af Cyanokit administreres som en intravenøs infusion i løbet af 15 min.

Infusionshastigheden for den efterfølgende dosis varierer fra 15 min. (for de patienter, hvis tilstand er ekstremt ustabil) til 2 timer, afhængigt af patientens tilstand.

### **Samtidig administration af Cyanokit og andre produkter**

Cyanokit må kun blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller Ringers lactat eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Da der er påvist fysisk og kemisk uforlidelighed med et antal udvalgte lægemidler, der ofte anvendes ved genoplivning, må disse og andre lægemidler derfor ikke administreres samtidig med hydroxocobalamin gennem den samme intravenøse adgang.

Hvis blodprodukter (fuldblod, røde blodlegemer, trombocyt koncentrat og frisk frosset plasma) og hydroxocobalamin administreres samtidig, anbefales det at bruge separate intravenøse adgange (helst på kontralaterale ekstremiteter).

**Kombination med en anden cyanid-antidot:** Der blev observeret kemisk uforlidelighed med natriumthiosulfat og natriumnitrit. Hvis det besluttet at administrere en anden cyanid-antidot sammen med Cyanokit, må disse lægemidler ikke administreres samtidig gennem samme intravenøse adgang.

### **Stabilitet af den rekonstituerede opløsning**

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i den rekonstituerede opløsning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) i 6 timer ved en temperatur på mellem 2 °C og 40 °C.

Set fra et mikrobielt synspunkt skal lægemidlet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 6 timer ved 2 °C til 8 °C.