

Cyanokit

R EF

SERB S.A.

Pulver till infusionsvätska, lösning 5 g
(Mörkrött, kristallint pulver)

Medel vid förgiftningar

Aktiv substans:

Hydroxokobalamin

ATC-kod:

V03AB33

Läkemedel från SERB S.A. omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 27/11/2018.

Indikationer

Behandling av känd eller misstänkt cyanidförgiftning hos alla
åldersgrupper.

Cyanokit ska användas tillsammans med lämplig sanering och stödåtgärder (se Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Inga.

Dosering

Initial dos

Vuxna: Den initiala dosen av Cyanokit är 5 g (200 ml, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den initiala dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Kroppsvikt i kg	5	10	20	30	40	50	60
Initial dos i g i ml	0,35 14	0,70 28	1,40 56	2,10 84	2,80 112	3,50 140	4,20 168

Följande dos

Beroende på förgiftningens svårighetsgrad och det kliniska svaret (se Varningar och försiktighet), kan en andra dos administreras.

Vuxna: Den följande dosen av Cyanokit är 5 g (200 ml, hela volymen av den beredda lösningen).

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den följande dosen av Cyanokit 70 mg/kg kroppsvikt, dock högst 5 g.

Maximal dos

Vuxna: Den högsta totala rekommenderade dosen är 10 g.

Pediatrisk population: För spädbarn, barn och ungdomar (0 till 18 år) är den högsta totala rekommenderade dosen 140 mg/kg, dock högst 10 g.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Trots att hydroxokobalamins säkerhet och verkan inte har studerats hos patienter med njur- och leverfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering för dessa patienter eftersom Cyanokit endast ges som akutläkemedel i en akut, livshotande situation.

Administreringssätt

Den initiala dosen av Cyanokit administreras som en intravenös infusion under 15 minuter.

Hastigheten vid intravenös infusion av andra dosen varierar mellan 15 minuter (för patienter som är ytterst instabila) och 2 timmar baserat på patientens tillstånd.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Behandling av cyanidförgiftning måste inbegripa en omedelbar säkerställning av fria luftvägar, tillräcklig syresättning och

vätsketillförsel, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Hänsyn måste tas till saneringsåtgärder som baseras på exponeringsvägen.

Cyanokit ersätter inte syrgasbehandling och får inte fördröja vidtagandet av ovanstående åtgärder.

Initialt är ofta cyanidförgiftningens förekomst och omfattning inte känd. Det finns inte något allmänt tillgängligt, snabbt och bekräftande blodcyanidtest. Behandlingsbesluten måste grundas på klinisk anamnes och/eller tecken och symtom på cyanidförgiftning.

Cyanidförgiftning kan uppstå vid exponering för rök från bränder i slutna utrymmen, inhalation, intag eller dermal exponering. Källor till cyanidförgiftning är vätecyanid och dess salter, cyanföreningar, inklusive cyanogena växter, alifatiska nitriler eller långvarig exponering för natriumnitroprussid.

Tecken och symtom på cyanidförgiftning

Vanliga tecken och symtom på cyanidförgiftning omfattar: illamående, kräkningar, huvudvärk, förändrad mental status (t.ex. förvirring, desorientering), trånghets känsla i bröstet, dyspné, takypné eller hyperpné (tidigt), bradypné eller apné (sent), hypertoni (tidigt) eller hypotoni (sent), kardiovaskulär kollaps, krampanfall eller koma, mydriasis och plasmalaktatkonzentration > 8 mmol/l.

Vid scenarion där ett flertal offer förväntas, t.ex. vid terrorism eller kemiska olyckor, kan paniksymtom såsom takypné och kräkningar likna tidiga tecken på cyanidförgiftning. Förekomst av förändrad

mental status (förvirring och desorientering) och/eller mydriasis tyder på äkta cyanidförgiftning.

Rökinhalation

Alla rökinhalationsoffer behöver inte få cyanidförgiftning, men de kan uppvisa brännskador, trauma och ha exponerats för andra toxiska substanser, vilket förvärrar den kliniska bilden. Innan Cyanokit administreras, rekommenderas att den drabbade personen kontrolleras med avseende på förekomst av följande:

- exponering för brandrök i ett slutet utrymme
- sot runt mun, näsa och/eller orofarynx
- förändrad mental status

I detta fall tyder hypotoni och/eller en plasmalaktatkoncentration på ≥ 10 mmol/l (högre än den som nämns under tecken och symtom, beroende på att kolmonoxid bidrar till laktacidosis) starkt på cyanidförgiftning. Vid förekomst av ovanstående tecken, får behandling med Cyanokit inte uppskjutas för att erhålla en plasmalaktatkoncentration.

Överkänslighetsreaktioner

Eftersom överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin måste en känd överkänslighet mot hydroxokobalamin eller vitamin B₁₂ tas med i en risk-nytta bedömning innan Cyanokit administreras (se Biverkningar).

Njurpåverkan

Oxalatkrystaller har observerats i urin hos friska frivilliga som fått hydroxokobalamin. Fall av akut njursvikt med akut tubulär nekros,

nedsatt njurfunktion och kalciumoxalatkrystaller i urin har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxokobalamin vid känd eller misstänkt cyanidförgiftning. I vissa fall krävdes hemodialys för att uppnå återhämtning (se Biverkningar). Som en säkerhetsåtgärd bör därför regelbunden övervakning av njurfunktionen (inklusive urea och kreatinin i serum) utföras upp till 7 dagar efter tiden för insättande av effekt för Cyanokit.

Förhöjt blodtryck

En övergående, vanligtvis asymtomatisk höjning av blodtrycket kan förekomma hos patienter som får hydroxokobalamin. Den största höjningen av blodtrycket har observerats mot slutet av infusionen (se Biverkningar).

Effekter på blodcyanidtest

Hydroxokobalamin sänker cyanidkoncentrationerna i blodet. Även om det inte är nödvändigt att fastställa cyanidkoncentrationen i blod och detta ej får fördröja behandlingen med hydroxokobalamin kan det vara bra för att dokumentera cyanidförgiftning. Om en bestämning av cyanidnivån i blod planeras, rekommenderas att blodprovet tas innan behandlingen med Cyanokit påbörjas.

Interferens med brännskadebedömning

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin framkalla en rödfärgning av huden och kan därför interferera med brännskadebedömningen. Hudskador, ödem och smärta tyder dock starkt på brännskador.

Interferens med laboratorietester

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin interferera med bestämningen av laboratorieparametrar (t.ex. klinisk kemi,

hematologi, koagulation och urinparametrar). *In vitro*-studier visar att interferensens omfattning och längd beror på många faktorer, såsom dosen hydroxokobalamin, analyt, analytkoncentration, metod, analysator, koncentrationer av kobalaminer (III) inklusive cyanokobalamin samt delvis tiden mellan provtagning och mätning.

Baserat på *in vitro*-studier och farmakokinetiska data som erhållits från friska frivilliga försökspersoner beskriver följande tabell interferens med laborietester, vilken kan observeras efter en dos på 5 g hydroxokobalamin. Interferens efter en dos på 10 g kan förväntas pågå i ytterligare 24 timmar. Interferensens omfattning och längd hos cyanidförgiftade patienter kan skilja sig åt alltefter förgiftningens svårighetsgrad. Resultaten kan variera avsevärt från en analysator till en annan. Därför krävs försiktighet vid rapportering och tolkning av laborieresultat.

Observerade *in vitro*-interferenser av hydroxokobalamin med laborietester

Laboratorie-parametrer	Ingen interferens observerad	Artificiellt förhöjd*	Artificiellt sänkt*	Oförutsägbar***	Interferensens duration efter en dos på 5 g
Klinisk kemi	Kalcium Natrium Kalium Klorid Urea	Kreatinin Totalt och konjugerat bilirubin** Triglycerider	Alaninaminotransferas (ALT) Amylas	Fosfat Urinsyra Aspartataminotransferas (AST)	24 timmar med undantag för bilirubin (upp till 4 dagar)

Laboratorie-parametrer	Ingen interferens observerad	Artificiellt förhöjd*	Artificiellt sänkt*	Oförutsägbart***	Interferensduration efter en dos på 5 g
	Gammaglutamyl-transferas (GGT)	Kolesterol Totalt protein Glukos Albumin Alkaliskt fosfat		Kreatinkin as (CK) Kreatinkin asets isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenas (LDH)	
Hematologi	Erythrocyter Hematokrit Erythrocyternas medelvolum (MCV) Leukocyter Lymfocyter Monocyter Eosinofiler Neutrofiler Trombocyter	Hemoglobin (Hb) Medelmängd av Hb i erythrocyterna (MCH) Medelkoncentration av Hb i erythrocyterna (MCHC)			12-16 timmar

Laboratorie-parametrer	Ingen interferens observerad	Artificiellt förhöjd*	Artificiellt sänkt*	Oförutsägbart***	Interferensens duration efter en dos på 5 g
Koagulation				Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) Protrombintid (PT) Quick eller INR	24 timmar

* ≥ 10 % interferens observerad med minst en analysator

** Artificiellt sänkt vid användning av diazometoden

*** Motsägesefulla resultat

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

Hydroxokobalamin kan interferera med alla kolorimetriska urinparametrar. Effekterna på dessa tester varar normalt i 48 timmar efter en dos på 5 g, men kan kvarstå under längre tid. Försiktighet krävs vid tolkning av de kolorimetriska urintesterna så länge kromaturi förekommer.

Interferens med hemodialys

På grund av sin djupröda färg kan hydroxokobalamin medföra att hemodialysapparater stannar på grund av felaktig upptäckt av ett "blodläckage". Detta bör övervägas innan hemodialys påbörjas hos patienter som behandlas med hydroxokobalamin.

Användning tillsammans med andra cyanidantidoter

Säkerheten vid samtidig administrering av Cyanokit med andra cyanidantidoter har inte fastställts (se avsnitt 6.2). Vid beslut att administrera Cyanokit tillsammans med annan cyanidantidot, får dessa läkemedel inte administreras samtidigt via samma intravenösa infart (se avsnitt 6.2).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Djurstudier har visat teratogena effekter efter daglig exponering under den organbildande perioden (se Prekliniska uppgifter).

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med hydroxokobalamin saknas och risken för människa är okänd.

Dock med hänsyn tagen till:

- att högst två injektioner av hydroxokobalamin administreras,
- det potentiellt livshotande tillståndet,
- avsaknaden av alternativ behandling,

kan hydroxokobalamin ges till gravida kvinnor.

Om graviditet är känd vid behandlingen med Cyanokit, eller graviditet blir känd efter behandlingen med Cyanokit, ska den behandlande hälso- och sjukvårdspersonalen omedelbart meddela exponeringen under graviditet till Innehavaren av godkännandet

för försäljning och/eller hälsovårdsmyndigheter, samt noggrant följa graviditeten och dess förlopp.

Amning

Eftersom hydroxokobalamin administreras i potentiellt livshotande situationer, är amning inte en kontraindikation för dess användning. På grund av avsaknad av data från spädbarn som ammas, rekommenderas att amning avbryts efter infusion av Cyanokit.

Fertilitet

Inga studier på fertilitet har utförts (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 347 försökspersoner exponerades för hydroxokobalamin i kliniska studier. Av dessa 347 försökspersoner misstänktes 245 patienter ha exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades. De återstående 102 försökspersonerna var friska frivilliga försökspersoner, som inte hade exponerats för cyanid vid den tidpunkt då hydroxokobalamin administrerades.

Förteckning över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av Cyanokit. På grund av begränsningar i tillgänglig data, är det emellertid inte möjligt att göra någon frekvensuppskattning.

Blodet och lymfsystemet

Minskad procentandel lymfocyter.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner omfattande angioneurotiskt ödem, hudutslag, urtikaria och klåda.

Psykiska störningar

Rastlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Försämrat minne; yrsel.

Ögon

Svullnad, irritation, rödhet.

Hjärtat

Ventrikulär extrasystole. En ökad hjärtfrekvens observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Blodkärl

Övergående höjning av blodtrycket som vanligen normaliseras efter några timmar; värmevallning. En sänkning av blodtrycket observerades hos cyanidförgiftade patienter.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Pleurautgjutning, dyspné, trånghets känsla i strupen, halstorrhet, obehag i bröstet.

Magtarmkanalen

Obehag i buken, dyspepsi, diarré, kräkningar, illamående, dysfagi.

Hud och subkutan vävnad

Reversibel rödfärgning av hud och slemhinnor: de flesta patienter kommer uppleva detta i upp till 15 dagar efter administrering av Cyanokit.

Pustulösa hudutslag som kan kvarstå i flera veckor och som främst drabbar ansikte och hals.

Njurar och urinvägar

- Akut njursvikt med akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion, kalciumoxalatkrystaller i urin (se Varningar och försiktighet)
- Kromaturi: alla patienter kommer att uppvisa en ganska tydligt mörkt rödfärgad urin under de tre första dagarna som följer efter administrering. Urinfärgningen kan kvarstå i upp till 35 dagar efter administrering av Cyanokit (se Varningar och försiktighet).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Huvudvärk; reaktion vid injektionsstället; perifert ödem.

Undersökningar

Cyanokit kan orsaka röd missfärgning av plasman, vilken kan orsaka artificiell höjning eller sänkning av nivåerna för vissa laboratorieparametrar (se Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Begränsade data från barn (0 till 18 år) som behandlats med hydroxokobalamin visade inte någon skillnad i säkerhetsprofilen för hydroxokobalamin mellan vuxna och barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Doser upp till 15 g har administrerats utan rapporterade specifika dosrelaterade biverkningar. Vid överdosering inriktas behandlingen till att vara symtomatisk. Under sådana förhållanden kan hemodialys vara effektivt, men det är dock endast indicerat vid signifikant toxicitet som är förknippad med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin kan dock på grund av sin djupröda färg störa funktionen hos hemodialysapparater (se Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Hydroxokobalamins verkningsmekanism vid behandling av cyanidförgiftning baseras på dess förmåga att hårt binda cyanidjoner. Varje hydroxokobalaminmolekyl kan genom att substituera hydroxoliganden, som är bunden till den trivalenta koboltjonen, binda en cyanidjon så att cyanokobalamin bildas. Cyanokobalamin är en stabil, ofgiftig förening som utsöndras i urinen.

Effekt

Av etiska skäl har inga kontrollerade effektstudier genomförts på människa.

- **Djurfarmakologi**

Effektiviteten hos hydroxokobalamin undersöktes i en kontrollerad studie på cyanidförgiftade vuxna hundar. Hundarna förgiftades genom intravenös administrering av en dödlig dos kaliumcyanid. Hundarna fick därefter natriumklorid 9 mg/ml eller hydroxokobalamin 75 mg/kg eller 150 mg/kg genom intravenös administrering under 7,5 minuter. Doserna 75 mg/kg och 150 mg/kg är ungefär ekvivalenta med 5 g respektive 10 g hydroxokobalamin hos människa, inte enbart baserat på kroppsvikt utan även på $C_{\max}$ för hydroxokobalamin [totala kobalaminer (III), se avsnitt Farmakokinetik].

Överlevnaden efter 4 timmar och efter 14 dagar var signifikant större i dosgrupperna med hydroxokobalamin 75 mg/kg och 150 mg/kg jämfört med hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/ml.

Överlevnad hos cyanidförgiftade hundar

	Behandling		
Parameter	Natriumklorid 9 mg/ml (n=17)	Hydroxokobalamin	
		75 mg/kg (n=19)	150 mg/kg (n=18)
Överlevnad efter 4 timmar, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*

	Behandling		
Överlevnad efter 14 dagar, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Histopatologin visade hjärnskador som överensstämde med cyanidinducerad hypoxi. Förekomsten av hjärnskador var påtagligt lägre hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 150 mg/kg än hos hundar som hade fått hydroxokobalamin 75 mg/kg eller natriumklorid 9 mg/ml.

Den snabba och fullständiga återhämtningen av hemodynamik och därefter blodgaser, pH och laktat efter cyanidförgiftningen bidrog troligen till det bättre utfallet hos djur som behandlats med hydroxokobalamin. Hydroxokobalamin reducerade cyanidkoncentrationerna i helblod från ca 120 nmol/ml till 30–40 nmol/ml i slutet av infusionen jämfört med 70 nmol/ml hos hundar som enbart fick natriumklorid 9 mg/ml.

- ***Cyanidförgiftade patienter***

Totalt 245 patienter med misstänkt eller känd cyanidförgiftning inkluderades i de kliniska studierna på effekten hos hydroxokobalamin som antidot. Hos de 213 patienter med känt utfall var överlevnaden 58 %. Av de 89 patienter som dog hade 63 stycken initialt hjärtstillestånd, vilket tyder på att många av dessa patienter hade nästan säkert drabbats av obotlig hjärnskada före administrering av hydroxokobalamin. Av de 144 patienter som inte hade initialt hjärtstillestånd och vars utfall var känt, överlevde 118

(82 %). Efter behandling med hydroxokobalamin överlevde dessutom 21 (62 %) av de 34 patienter med kända cyanidkoncentrationer över den dödliga tröskeln ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Administreringen av hydroxokobalamin var generellt förknippad med en normalisering av blodtrycket (systoliskt blodtryck $> 90 \text{ mmHg}$) hos 17 av 21 patienter (81 %) som hade lågt blodtryck (systoliskt blodtryck > 0 och $< 90 \text{ mmHg}$) efter exponering för cyanid. När neurologisk bedömning över tid var möjlig (96 patienter av de 171 patienter som uppvisade neurologiska symtom före administrering av hydroxokobalamin), visade 51 (53 %) patienter som fick hydroxokobalamin förbättring eller fullständigt tillfrisknande.

- **Äldre**

Ungefär 50 kända eller misstänkta cyanidoffer i åldern 65 år eller äldre fick hydroxokobalamin i kliniska studier. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos dessa patienter likartad den hos yngre patienter.

- ***Pediatrisk population***

Dokumentation på effektiviteten finns för 54 barn. Barnens genomsnittliga ålder var omkring sex år och den genomsnittliga dosen av hydroxokobalamin var omkring 120 mg/kg kroppsvikt. Överlevnadsfrekvensen på 41 % var i mycket hög grad beroende av den kliniska situationen. Av de 20 barnen utan hjärtstillestånd överlevde 18 (90 %), av vilka fyra med sviter. Generellt sett var hydroxokobalamins effektivitet hos barn likartad den hos vuxna.

Farmakokinetik

Efter intravenös administrering av Cyanokit sker en signifikant bindning till plasmaproteiner och fysiologiska ämnen med låg molekylvikt, så att det bildas olika kobalamin (III)-komplex genom att hydroxoliganden byts ut. De bildade kobalaminerna (III) med låg molekylvikt, inklusive hydroxokobalamin, kallas fria kobalaminer (III). Summan av fria och proteinbundna kobalaminer kallas totala kobalaminer (III). För att återspegla exponeringen för summan av alla derivat, undersöktes farmakokinetiken för kobalaminer (III) istället för hydroxokobalamin, vilket krävde koncentrationsenheten $\mu\text{g eq/ml}$ (dvs. kobalamin (III) utan specifik ligand).

Dosproportionell farmakokinetik observerades efter intravenös administrering av engångsdoser på 2,5 till 10 g Cyanokit till friska frivilliga försökspersoner. Genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 113 respektive 579 $\mu\text{g eq/ml}$ bestämdes efter en dos på 5 g av Cyanokit (rekommenderad initial dos). På samma sätt bestämdes genomsnittliga C_{max} -värden för fria och totala kobalaminer (III) på 197 respektive 995 $\mu\text{g eq/ml}$ efter dosen 10 g Cyanokit. Den vanligaste genomsnittliga halveringstiden för fria och totala kobalaminer (III) var ca 26 till 31 timmar vid dosnivån 5 och 10 g.

Den genomsnittliga, totala mängden kobalaminer (III) som utsöndrades i urinen under insamlingsperioden på 72 timmar var ca 60 % av en dos på 5 g och ca 50 % av en dos på 10 g Cyanokit. Totalt beräknades den totala urinutsöndringen vara minst 60 till 70 % av den administrerade dosen. Större delen av urinutsöndringen skedde under de första 24 timmarna, men rödfärgad urin observerades i upp till 35 dagar efter den intravenösa infusionen.

Vid normalisering för kroppsvikt visade manliga och kvinnliga försökspersoner inga större skillnader i farmakokinetiska plasma- och urinparametrar för fria och totala kobalaminer (III) efter administrering av 5 g eller 10 g Cyanokit.

Hos cyanidförgiftade patienter förväntas hydroxokobalamin binda cyanid och bilda cyanokobalamin, som utsöndras i urinen. Farmakokinetiken för totala kobalaminer (III) i denna population kan påverkas av kroppens cyanidbelastning, eftersom cyanokobalamin rapporterades ha 2–3 gånger kortare halveringstid än totala kobalaminer (III) hos friska frivilliga försökspersoner.

Prekliniska uppgifter

Hos sövda kaniner gav hydroxokobalamin hemodynamiska effekter (förhöjt genomsnittligt arteriellt blodtryck och ökat totalt perifert motstånd, minskad hjärtminutvolym), relaterade till dess kväveoxidrensande egenskap.

Gångse studier avseende endotoxicitet, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Levern och njurarna visade sig vara de främsta målorganen. Fynden sågs dock endast vid exponeringsnivåer som anses vara högre än vid maximal exponering hos människa. Dessa effekter bedöms därför ha begränsad klinisk relevans. Särskilt leverfibros observerades hos hund efter administrering av hydroxokobalamin 300 mg/kg i 4 veckor. Det är osannolikt att detta fynd har någon relevans för människa, eftersom det inte rapporterades i korttidsstudier på hydroxokobalamin.

Utvecklingstoxicitet, inklusive teratogenicitet, observerades hos råtta och kanin vid dosnivåer på 150 mg/kg och däröver vid daglig administrering under den organbildande perioden. Dosen 150 mg/kg motsvarar ungefär den högsta rekommenderade dosen till människa.

Inga data finns tillgängliga på manlig och kvinnlig fertilitet eller på peri- och postnatal utveckling. Hydroxokobalamin har inte utvärderats med avseende på karcinogen potential.

Innehåll

Injektionsflaskan innehåller 5 g hydroxokobalamin. Efter beredning med 200 ml spädningsvätska innehåller varje ml av den färdigberedda lösningen 25 mg hydroxokobalamin.

Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Fysikalisk inkompatibilitet (partikelbildning) observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med följande läkemedel: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, fenytoinnatrium, propofol och tiopental.

Kemisk inkompatibilitet observerades när beredd hydroxokobalaminlösning blandades med adrenalin, lidokainhydroklorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylkolinhydroklorid, amiodaronhydroklorid, natriumbikarbonat,

natriumtiosulfat och natriumnitrit, samt har rapporterats med askorbinsyra.

Därför får dessa och andra läkemedel inte administreras samtidigt genom samma intravenösa infart som hydroxokobalamin.

Samtidig administrering av hydroxokobalamin och blodprodukter (helblod, packade röda blodkroppar, trombocytkoncentrat och färskfrusen plasma) genom samma intravenösa infart rekommenderas inte.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år. Förvaras vid högst 25 °C. Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Vid ambulatorisk användning kan Cyanokit under korta perioder utsättas för de temperaturvariationer som förekommer vid vanlig transport (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 40 °C), transport i öknen (4 dagar vid temperaturer som varierar mellan 5 °C och 60 °C), samt nedfrysnings- eller upptiningscykler (15 dagar vid temperaturer som varierar mellan 20 °C och 40 °C). Om dessa temporära förhållanden har överskridits, ska produkten kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet av brukslösning beredd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) har vid användning i temperaturer mellan 2 °C och 40 °C visats vara 6 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 6 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Varje injektionsflaska ska beredas med 200 ml spädningsvätska med hjälp av den medföljande sterila överföringskanylen. Rekommenderad spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning. Endast om natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning, inte finns tillgänglig, kan även Ringer-lösning med laktat eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, användas.

Injektionsflaskan med Cyanokit ska vaggas eller vändas upp och ned under minst 1 minut så att lösningen blandas. Den får inte skakas eftersom detta kan orsaka skumbildning, vilket kan göra det svårare att kontrollera att pulvret har lösts upp. Eftersom den färdigberedda lösningen är en mörkröd lösning, kan det hända att några olösliga partiklar förbises. Det intravenösa infusionssetet som medföljer kitet måste därför användas eftersom det har ett lämpligt filter och ska fyllas med den färdigberedda lösningen.

Förpackningsinformation

Pulver till infusionsvätska, lösning 5 g Mörkrött, kristallint pulver
1 x 5 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Pulver till infusionsvätska, lösning 5 g