

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyanokit 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die Durchstechflasche enthält 5 g Hydroxocobalamin.

Nach Rekonstitution mit 200 ml Verdünnungsmittel enthält die rekonstituierte Lösung 25 mg Hydroxocobalamin pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Dunkelrotes, kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer bekannten oder vermuteten Zyanidvergiftung in jeder Altersgruppe.

Cyanokit ist zusammen mit einer geeigneten Dekontamination sowie unterstützenden Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anfangsdosis

Erwachsene: Die Anfangsdosis von Cyanokit beträgt 5 g (200 ml, Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung).

Kinder und Jugendliche: Bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) beträgt die Anfangsdosis von Cyanokit 70 mg/kg Körpergewicht, maximal 5 g.

Siehe Tabelle

Folgedosis

Abhängig vom Schweregrad der Vergiftung und dem klinischen Ansprechen (siehe Abschnitt 4.4) kann eine zweite Dosis gegeben werden.

Erwachsene: Die Folgedosis von Cyanokit beträgt 5 g (200 ml, Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung).

Kinder und Jugendliche: Bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) beträgt die Folgedosis von Cyanokit 70 mg/kg Körpergewicht, maximal 5 g.

Höchstdosis

Erwachsene: Die maximale empfohlene Gesamtdosis beträgt 10 g.

Kinder und Jugendliche: Bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) beträgt die maximale empfohlene Gesamtdosis 140 mg/kg, aber höchstens 10 g.

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

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Obwohl die Sicherheit und Wirksamkeit von Hydroxocobalamin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht untersucht wurde, ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht erforderlich, da Cyanokit nur als Notfallbehandlung in einer akuten lebensbedrohlichen Situation angewendet wird.

Art der Anwendung

Die Anfangsdosis von Cyanokit wird als intravenöse Infusion über die Dauer von 15 Minuten verabreicht.

Abhängig vom Zustand des Patienten beträgt die Dauer der intravenösen Infusion der zweiten Dosis 15 Minuten (bei extrem instabilen Patienten) bis 2 Stunden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Keine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Maßnahmen bei einer Zyanidvergiftung umfassen das sofortige Freihalten der Atemwege, eine angemessene Sauerstoff- und Flüssigkeitszufuhr, die kardiovaskuläre Unterstützung und die Behandlung von Krampfanfällen. Abhängig von der Art und Weise der Zyanidaufnahme sind entsprechende Dekontaminationsmaßnahmen zu erwägen.

Cyanokit ersetzt nicht eine Sauerstofftherapie, und es darf nicht die Durchführung obiger Maßnahmen verzögern.

Oft ist zunächst nicht bekannt, ob und in welchem Umfang eine Zyanidvergiftung vorliegt. Es gibt keinen allgemein verfügbaren, schnellen Bluttest zum Nachweis von Zyanid. Über die Behandlung muss auf Grundlage der klinischen Anamnese und/oder der Symptome einer Zyanidvergiftung entschieden werden.

Eine Vergiftung mit Zyanid kann durch die Exposition gegenüber Rauchgasen bei Bränden in geschlossenen Räumen, durch Einatmen, orale Aufnahme oder durch Hautresorption entstehen. Mögliche Quellen für eine Zyanidvergiftung sind Cyanwasserstoff und seine Salze, cyanogene Verbindungen, einschließlich cyanogener Pflanzen, aliphatische Nitrile oder eine länger anhaltende Exposition gegenüber Natrium-Nitroprussid.

Symptome einer Zyanidvergiftung

Häufige Symptome einer Zyanidvergiftung sind: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen (z. B. Verwirrtheit, Desorientiertheit), Engegefühl in der Brust,

Dyspnoe, Tachypnoe oder Hyperpnoe (anfangs), Brady-pnoe oder Apnoe (später), Hypertonie (anfangs) oder Hypotonie (später), kardiovaskulärer Kollaps, Krampfanfälle oder Koma, Mydriasis sowie eine Plasma-Laktatkonzentration von > 8 mmol/l.

Bei Großschadensereignissen, wie Terroranschlägen oder Chemiekatastrophen, können Paniksymptome, einschließlich Tachypnoe und Erbrechen, die Frühsymptome einer Zyanidvergiftung vortäuschen. Das Vorliegen von Bewusstseinsstörungen (Verwirrtheit und Desorientiertheit) und/oder einer Mydriasis deuten auf eine echte Zyanidvergiftung hin.

Rauchgasinhalation

Nicht alle Opfer einer Rauchgasinhalation leiden notwendigerweise auch unter einer Zyanidvergiftung; sie können jedoch Verbrennungen, Traumata und eine Exposition gegenüber weiteren toxischen Substanzen aufweisen, die das klinische Bild verschlimmern. Vor Anwendung von Cyanokit wird empfohlen, Betroffene auf das Vorliegen folgender Faktoren zu überprüfen:

- Rauchgasexposition bei Bränden in geschlossenen Räumen
- Ruß um Mund, Nase und/oder Oropharynx
- Bewusstseinsstörungen

In diesem Fall besteht bei einer Hypotonie und/oder einer Plasma-Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l (ein Wert, der über der in „Symptome einer Zyanidvergiftung“ erwähnten Konzentration liegt, da Kohlenmonoxid zur Laktatazidose beiträgt) ein starker Verdacht auf eine Zyanidvergiftung. Sind die obigen Faktoren vorhanden, darf die Behandlung mit Cyanokit nicht verzögert werden, um zunächst die Plasma-Laktatkonzentration zu ermitteln.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor der Anwendung von Cyanokit muss eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Hydroxocobalamin oder Vitamin B₁₂ bei der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, da bei Patienten, die mit Hydroxocobalamin behandelt werden, Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenenerkrankungen

Im Urin von gesunden Probanden, die mit Hydroxocobalamin behandelt wurden, wurden Oxalat-Kristalle beobachtet.

Fälle akuter Niereninsuffizienz mit akuter tubulärer Nekrose, Nierenfunktionsstörung und auftretendem Calciumoxalat im Urin wurden bei Patienten, die aufgrund einer bekannten bzw. vermuteten Zyanidvergiftung mit Hydroxocobalamin behandelt wurden, beobachtet. In einigen Fällen war eine Hämodialyse erforderlich, um den gesundheitlichen Zustand wieder herzustellen (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollte die Nierenfunktion (inklusive Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serum-Kreatinin) bis zum 7. Tag nach Gabe von Cyanokit regelmäßig überprüft werden.

Blutdruckanstieg

Eine vorübergehende, im Allgemeinen asymptomatische Erhöhung des Blutdrucks kann bei Patienten unter Hydroxocobal-

Cyanokit

amin auftreten. Der höchste Blutdruckanstieg wurde gegen Infusionsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf den Zyanid-Bluttest

Hydroxocobalamin senkt die Zyanidkonzentrationen im Blut. Obwohl die Bestimmung der Zyanidkonzentration nicht erforderlich ist und eine Behandlung mit Hydroxocobalamin nicht verzögern darf, kann sie für die Dokumentation einer Zyanidvergiftung sinnvoll sein. Ist eine Bestimmung des Zyanidspiegels im Blut vorgesehen, wird empfohlen, die Blutprobe vor Behandlungsbeginn mit Cyanokit zu entnehmen.

Interferenz mit der Beurteilung von Verbrennungen

Aufgrund seiner tiefroten Farbe kann Hydroxocobalamin zu einer roten Verfärbung der Haut führen und daher die Beurteilung von Verbrennungen erschweren. Hautverletzungen, Ödeme und Schmerzen deuten jedoch stark auf Verbrennungen hin.

Interferenz mit Labortests

Aufgrund seiner tiefroten Farbe kann Hydroxocobalamin die Bestimmung von Laborparametern beeinträchtigen (z. B. klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnung und Urinparameter). *In-vitro*-Tests weisen darauf hin, dass Ausmaß und Dauer dieser Interferenz von zahlreichen Faktoren abhängen, wie z. B. der Hydroxocobalamin-dosis, dem Analyten, der Analytkonzentration, der Methodik, dem Analysegerät, den Konzentrationen von Cob(III)alamin einschließlich Cyanocobalamin sowie teilweise von der Zeit zwischen Probenahme und Messung.

Basierend auf *In-vitro*-Studien und pharmakokinetischen Daten gesunder Freiwilliger

sind in unten stehender Tabelle die Interferenzen mit Labortests, die nach Gabe von 5 g Hydroxocobalamin beobachtet werden können, aufgeführt. Es ist davon auszugehen, dass die Interferenzen nach der Gabe von 10 g noch bis zu weiteren 24 Stunden anhalten. Ausmaß und Dauer der Interferenz bei Patienten mit Zyanidvergiftung können sich abhängig vom Schweregrad der Intoxikation unterscheiden. Auch können die Ergebnisse bei verschiedenen Analysegeräten beträchtlich variieren, weshalb bei der Analyse und Interpretation von Laborergebnissen Vorsicht angezeigt ist.

Verwendete Analysegeräte: 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)

Hydroxocobalamin kann für alle Urin-Parameter die kolorimetrische Bestimmung stören. Nach einer Dosis von 5 g dauert diese Interferenz üblicherweise 48 Stunden, kann jedoch auch länger bestehen. Testergebnisse durch kolorimetrische Bestimmung im Urin sind mit Vorsicht zu interpretieren, solange eine Chromaturie vorhanden ist.

Interferenz mit Hämodialyse

Wegen seiner tiefroten Farbe kann Hydroxocobalamin dazu führen, dass sich das Hämodialysegerät wegen der irrtümlichen Detektion eines „Blutlecks“ abschaltet. Diese Möglichkeit ist bei Patienten, die mit Hydroxocobalamin behandelt wurden, vor Beginn einer Dialyse zu berücksichtigen.

Anwendung mit anderen Zyanid-Antidot

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung anderer Zyanid-Antidota mit Cyanokit

wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 6.2). Falls entschieden wird, ein weiteres Zyanid-Antidot zusammen mit Cyanokit anzuwenden, dürfen beide Arzneimittel nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang gegeben werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben nach täglicher Exposition während der Organogenese teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Hydroxocobalamin bei Schwangeren vor und das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In Anbetracht

- der Tatsache, dass nicht mehr als zwei Injektionen von Hydroxocobalamin verabreicht werden,
 - des potentiell lebensbedrohlichen Zustands,
 - des Fehlens von alternativen Behandlungsmöglichkeiten,
- kann Hydroxocobalamin bei Schwangeren jedoch angewendet werden.

Falls bekannt ist, dass zum Zeitpunkt der Behandlung mit Cyanokit eine Schwangerschaft besteht oder dies nach der Behandlung bekannt wird, ist das medizinische Fachpersonal aufgefordert, die Exposition

Beobachtete *In-vitro*-Interferenzen von Hydroxocobalamin mit Labortests

Laborparameter	Keine Interferenz beobachtet	Künstlich erhöht*	Künstlich vermindert*	Nicht vorhersagbar***	Dauer der Interferenz nach einer Dosis von 5 g
Klinische Chemie	Kalzium Natrium Kalium Chlorid Harnstoff Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	Kreatinin Gesamtbilirubin und konjugiertes Bilirubin** Triglyzeride Cholesterin Gesamtprotein Glukose Albumin Alkalische Phosphatase	Alaninaminotransferase (ALT) Amylase	Phosphat Harnsäure Aspartataminotransferase (AST) Kreatinkinase (CK) Kreatinkinase-Isoenzym MB (CKMB) Laktatdehydrogenase (LDH)	24 Stunden mit Ausnahme von Bilirubin (bis zu 4 Tagen)
Hämatologie	Erythrozyten Hämatokrit MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) Leukozyten Lymphozyten Monozyten Eosinophile Neutrophile Thrombozyten	Hämoglobin (Hb) MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration)			12–16 Stunden
Gerinnung				Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) Prothrombinzeit (PT) Quick-Wert oder INR	24 Stunden

* ≥ 10 % Interferenz, die bei mindestens einem Analysegerät beobachtet wurde

** Künstlich vermindert mit der Diazomethode

*** Inkonsistente Ergebnisse

der Schwangeren unverzüglich dem Zulassungsinhaber und/oder den Gesundheitsbehörden zu melden und den Verlauf der Schwangerschaft sowie deren Ausgang engmaschig zu verfolgen.

Stillzeit

Da Hydroxocobalamin in potenziell lebensbedrohlichen Situationen angewendet wird, ist Stillen keine Kontraindikation für die Anwendung. Da keine Daten bei gestillten Säuglingen vorliegen, wird empfohlen, das Stillen nach der Behandlung mit Cyanokit zu unterbrechen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 347 Studienteilnehmer wurden in klinischen Studien mit Hydroxocobalamin behandelt. Unter diesen 347 Versuchspersonen waren 245 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Anwendung von Hydroxocobalamin der Verdacht auf eine Zyanidexposition bestand. Die restlichen 102 Probanden waren gesunde Freiwillige, bei denen zum Zeitpunkt der Anwendung von Hydroxocobalamin keine Zyanidexposition vorausgegangen war.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Anwendung von Cyanokit berichtet. Schätzungen zur Häufigkeit sind jedoch aufgrund der beschränkten Datenlage nicht möglich.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Reduzierter Prozentsatz an Lymphozyten.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus.

Psychiatrische Erkrankungen

Unruhe.

Erkrankungen des Nervensystems

Gedächtnisstörungen; Schwindel.

Augenerkrankungen

Schwellung, Reizung, Rötung.

Herzkrankungen

Ventrikuläre Extrasystolen. Bei Patienten mit Zyanidvergiftung wurde eine Erhöhung der Herzschlagfrequenz beobachtet.

Gefäßkrankungen

Vorübergehender Blutdruckanstieg, der sich normalerweise innerhalb einiger Stunden wieder normalisiert; Hitzewallungen. Bei Patienten mit Zyanidvergiftung wurde ein Abfall des Blutdrucks beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pleuraerguss, Dyspnoe, Engegefühl im Hals, Halstrockenheit, Brustbeschwerden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Abdominalbeschwerden, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Dysphagie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Reversible rote Verfärbung der Haut und Schleimhäute: bei den meisten Patienten hält dies bis zu 15 Tage nach Anwendung von Cyanokit an.

Pustulärer Hautausschlag, der mehrere Wochen bestehen kann und hauptsächlich Gesicht und Hals betrifft.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Akute Niereninsuffizienz mit akuter tubulärer Nekrose, Nierenfunktionsstörung und auftretendem Calciumoxalat im Urin (siehe Abschnitt 4.4).

- Chromaturie: Alle Patienten zeigen eine dunkelrote Verfärbung des Urins, die an den ersten 3 Tagen nach Anwendung deutlich ausgeprägt ist. Eine Verfärbung des Urins kann bis zu 35 Tage nach der Anwendung von Cyanokit anhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Kopfschmerzen; Reaktionen an der Injektionsstelle; periphere Ödeme.

Untersuchungen

Cyanokit kann eine rote Verfärbung des Plasmas verursachen, was zu einem künstlichen Anstieg oder Abfall der Spiegel bestimmter Laborparameter führt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Begrenzte Daten bei Kindern (0–18 Jahre), die mit Hydroxocobalamin behandelt wurden, zeigten keine Unterschiede im Sicherheitsprofil von Hydroxocobalamin zwischen Erwachsenen und Kindern auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Dosen bis zu 15 g angewendet, ohne dass über spezifische dosisabhängige Nebenwirkungen berichtet wurde. Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung angezeigt. Unter solchen Umständen kann eine Hämodialyse wirksam sein, die aber nur bei einer schweren Vergiftung durch Hydroxocobalamin angezeigt ist. Allerdings kann Hydroxocobalamin wegen seiner tiefroten Farbe die Funktion von Hämodialysegeräten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote, ATC-Code: V03AB33

Wirkmechanismus

Die Wirkung von Hydroxocobalamin bei der Behandlung einer Zyanidvergiftung basiert auf seiner Fähigkeit, mit Zyanidionen stabile Komplexe einzugehen und so das Zyanid zu binden. Jedes Hydroxocobalaminmolekül kann ein Zyanidion binden, indem der Hydroxoligand, der an das dreiwertige Cobaltion gebunden ist, durch einen Cyanoliganden ersetzt wird. Das dabei entstandene Cyanocobalamin ist eine stabile, ungiftige Substanz, die im Urin ausgeschieden wird.

Wirksamkeit

Aufgrund ethischer Erwägungen wurden keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit beim Menschen durchgeführt.

- Tierpharmakologie

Die Wirksamkeit von Hydroxocobalamin wurde in einer kontrollierten Studie an erwachsenen Hunden mit Zyanidvergiftung untersucht. Nach intravenöser Applikation einer letalen Dosis Kaliumzyanid erhielten die Hunde entweder eine 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 75 mg/kg bzw. 150 mg/kg Hydroxocobalamin als intravenöse Infusion über die Dauer von 7,5 Minuten. Dabei entsprechen die 75 mg/kg- bzw. die 150 mg/kg-Dosis etwa der 5 g bzw. 10 g Hydroxocobalamin-Dosis beim Menschen, nicht nur basierend auf dem Körpergewicht, sondern auch hinsichtlich des C_{max} -Wertes von Hydroxocobalamin [Gesamt-Cob(III)alamin, siehe Abschnitt 5.2].

Nach 4 Stunden und nach 14 Tagen war die Überlebensrate in den mit 75 mg/kg bzw. 150 mg/kg Hydroxocobalamin behandelten Gruppen signifikant größer als bei Hunden, die nur die 0,9%ige Natriumchloridlösung erhalten hatten:

Siehe Tabelle

Überlebensrate bei Hunden mit Zyanidvergiftung

Parameter	Behandlung		
	0,9%ige Natriumchloridlösung (N = 17)	Hydroxocobalamin	
		75 mg/kg (N = 19)	150 mg/kg (N = 18)
Überlebensrate nach 4 Stunden, N (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Überlebensrate nach 14 Tagen, N (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

* $p < 0,025$

Cyanokit

Bei histopathologischen Untersuchungen zeigten sich Hirnläsionen, die mit einer zyanidinduzierten Hypoxie vereinbar waren. Die Inzidenz von Hirnläsionen war bei Hunden, die 150 mg/kg Hydroxocobalamin erhalten hatten, deutlich geringer als bei Hunden, die 75 mg/kg Hydroxocobalamin oder 0,9%ige Natriumchloridlösung erhalten hatten.

Nach einer Zyanidvergiftung trug die schnelle und vollständige Wiederherstellung der Hämodynamik sowie nachfolgend der Blutgas-Werte, des pH-Werts und des Laktats wahrscheinlich zum besseren Ergebnis bei den mit Hydroxocobalamin behandelten Tieren bei. Bis zum Infusionsende senkte Hydroxocobalamin die Gesamt-Zyanidkonzentrationen im Blut von circa 120 nmol/ml auf 30–40 nmol/ml, verglichen mit 70 nmol/ml bei Hunden, die nur die 0,9%ige Natriumchloridlösung erhalten hatten.

• Patienten mit Zyanidvergiftung

Insgesamt 245 Patienten mit vermuteter oder bekannter Zyanidvergiftung wurden in die klinischen Studien zur Wirksamkeit von Hydroxocobalamin als Antidot eingeschlossen. Von 213 Patienten, bei denen das Ergebnis bekannt war, überlebten 58%. 63 der 89 Patienten, die verstarben, waren schon mit Herzstillstand angetroffen worden, was darauf hindeutet, dass viele dieser Patienten sehr wahrscheinlich vor der Anwendung von Hydroxocobalamin bereits irreparable Hirnschäden erlitten hatten. Von 144 Patienten ohne initialen Herzstillstand, bei denen die Ergebnisse bekannt waren, überlebten 118 Patienten (82%). Darüber hinaus überlebten 21 (62%) von 34 Patienten mit bekannten Zyanidkonzentrationen über dem Schwellenwert für Letalität ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$) nach einer Behandlung mit Hydroxocobalamin.

Bei 17 von 21 Patienten (81%), die nach der Zyanidexposition einen erniedrigten Blutdruck aufwiesen (systolischer Blutdruck > 0 und ≤ 90 mmHg), führte die Anwendung von Hydroxocobalamin gewöhnlich zu einer Normalisierung des Blutdrucks (systolischer Blutdruck > 90 mmHg). In den Fällen, für die eine neurologische Beurteilung im zeitlichen Verlauf möglich war (bei 96 der 171 Patienten, die vor der Anwendung von Hydroxocobalamin neurologische Symptome aufwiesen), zeigten 51 mit Hydroxocobalamin behandelte Patienten (53%) eine Verbesserung oder vollständige Wiederherstellung.

• Ältere Personen

In klinischen Studien erhielten etwa 50 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter mit bekannter oder vermuteter Zyanidvergiftung Hydroxocobalamin. Im Allgemeinen war die Wirksamkeit von Hydroxocobalamin bei diesen Patienten vergleichbar mit der bei jüngeren Patienten.

• Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit wurde bei 54 pädiatrischen Patienten dokumentiert. Das Durchschnittsalter der pädiatrischen Patienten lag bei circa sechs Jahren und die mittlere Dosis Hydroxocobalamin betrug circa 120 mg/kg Körpergewicht. Die Überlebensrate von 41% war in hohem Maße von der klinischen Situation abhängig. Von 20 pä-

diatrischen Patienten ohne initialen Herzstillstand überlebten 18 (90%), vier davon mit Folgeschäden. Im Allgemeinen war die Wirksamkeit von Hydroxocobalamin bei pädiatrischen Patienten vergleichbar mit der bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von Cyanokit erfolgt eine signifikante Bindung an Plasmaproteine und niedermolekulare physiologische Komponenten, wodurch sich unter Ersetzen des Hydroxoliganden verschiedene Cob(III)alamin-Komplexe bilden. Die entstandenen niedermolekularen Cob(III)alamine, einschließlich Hydroxocobalamin, werden als freies Cob(III)alamin bezeichnet, die Summe der freien und proteingebundenen Cobalamin als Gesamt-Cob(III)alamin. Um die Exposition gegenüber allen Derivaten wiederzugeben, wurde anstelle der Pharmakokinetik von Hydroxocobalamin die von Cob(III)alamin untersucht. Dadurch wurde die Konzentrationseinheit $\mu\text{g eq/ml}$ erforderlich (d. h. die Cob(III)alamin-Entität ohne spezifischen Liganden).

Die dosisproportionale Pharmakokinetik wurde nach intravenösen Einzeldosen von 2,5 bis 10 g Cyanokit bei gesunden Freiwilligen beobachtet. Die mittleren C_{max} -Werte für freies bzw. Gesamt-Cob(III)alamin von 113 bzw. 579 $\mu\text{g eq/ml}$ wurden nach einer Gabe von 5 g Cyanokit (der empfohlenen Anfangsdosis) bestimmt. Auf die gleiche Weise wurden die mittleren C_{max} -Werte für freies bzw. Gesamt-Cob(III)alamin von 197 bzw. 995 $\mu\text{g eq/ml}$ nach einer Gabe von 10 g Cyanokit bestimmt. Die vorherrschende mittlere Halbwertszeit von freiem und Gesamt-Cob(III)alamin betrug bei Dosen von 5 und 10 g circa 26 bis 31 Stunden.

Die mittlere Cob(III)alamin-Gesamtmenge, die während des Sammelzeitraums von 72 Stunden im Urin ausgeschieden wurde, betrug circa 60% einer 5-g-Dosis und circa 50% einer 10-g-Dosis.

Allgemein wurde die Gesamtausscheidung im Urin auf mindestens 60 bis 70% der angewendeten Dosis berechnet. Die größte Ausscheidung im Urin zeigte sich während der ersten 24 Stunden, rotgefärbter Urin wurde jedoch bis zu 35 Tage nach der intravenösen Infusion beobachtet.

Nach Angleichung des Körpergewichts ergaben sich zwischen männlichen und weiblichen Probanden keine größeren Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter für freies und Gesamt-Cob(III)alamin im Plasma oder Urin nach der Anwendung von 5 g oder 10 g Cyanokit.

Bei Patienten mit Zyanidvergiftung geht man davon aus, dass Hydroxocobalamin Zyanid bindet und das daraus entstandene Cyanocobalamin im Urin ausgeschieden wird. In dieser Population könnte durch die Zyanidbelastung im Körper die Pharmakokinetik des Gesamt-Cob(III)alamins beeinflusst sein, da Cyanocobalamin nach Literaturangaben eine zwei- bis dreimal niedrigere Halbwertszeit aufweist als das Gesamt-Cob(III)alamin bei gesunden Freiwilligen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hydroxocobalamin zeigte aufgrund seiner Eigenschaft, die Stickstoffmonoxid-Konzentration zu verringern, bei anästhesierten Kaninchen hämodynamische Effekte (erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck und totaler peripherer Widerstand, vermindertes Herzzeitvolumen).

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei Einmal- und wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Leber und Nieren erwiesen sich als die Hauptzielorgane. Jedoch wurden diese Befunde nur bei Expositionswerten beobachtet, die höher eingeschätzt wurden als die maximale humantherapeutische Exposition. Die klinische Relevanz für den Menschen wird daher als gering bewertet. Insbesondere wurde bei Hunden nach 4-wöchiger Gabe von 300 mg/kg Hydroxocobalamin eine Leberfibrose beobachtet. Eine Relevanz dieses Ergebnisses für den Menschen ist unwahrscheinlich, da es nicht in Kurzzeitstudien mit Hydroxocobalamin berichtet wurde.

Nach täglichen Gaben von 150 mg/kg und höher während der Organogenese wurde bei Ratten und Kaninchen Entwicklungstoxizität, einschließlich Teratogenität, beobachtet. Eine Dosis von 150 mg/kg entspricht in etwa der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen.

Es liegen keine Daten zur männlichen und weiblichen Fertilität sowie zur peri- und postnatalen Entwicklung vor. Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Hydroxocobalamin wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Wert-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Eine physikalische Inkompatibilität (Partikelbildung) wurde bei der Mischung einer rekonstituierten Hydroxocobalamin-Lösung mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Diazepam, Dobutamin, Dopamin, Fentanyl, Nitroglycerin, Pentobarbital, Phenytoinnatrium, Propofol und Thiopental.

Eine chemische Inkompatibilität wurde bei der Mischung einer rekonstituierten Hydroxocobalamin-Lösung mit den Arzneimitteln Epinephrin, Lidocainhydrochlorid, Adenosin, Atropin, Midazolam, Ketamin, Suxamethoniumchlorid, Amiodaronhydrochlorid, Natriumbicarbonat, Natriumthiosulfat und Natriumnitrit beobachtet sowie für Ascorbinsäure berichtet.

Folglich dürfen diese und andere Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Hydroxocobalamin über denselben intravenösen Zugang angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxocobalamin und Blutprodukten (Vollblut, Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und gefrorenes Frischplasma) über

denselben intravenösen Zugang wird nicht empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Bei ambulanter Anwendung kann Cyanokit kurzzeitig Temperaturschwankungen, die bei einem normalen Transport (15 Tage bei Temperaturen zwischen 5 °C und 40 °C), einem Transport in der Wüste (4 Tage bei Temperaturen zwischen 5 °C und 60 °C) sowie bei Gefrier-/Auftauzyklen (15 Tage bei Temperaturen zwischen -20 °C und 40 °C) auftreten, ausgesetzt werden. Wenn diese vorgegebenen Zeiträume überschritten werden, ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) rekonstituierten Lösung wurde für 6 Stunden bei einer Temperatur zwischen 2 °C und 40 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. In der Regel soll ein Zeitraum von 6 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel mit Kunststoffverschluss.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche, verpackt in einem Karton, eine sterile Überleitungschanüle, ein steriles intravenöses Infusionsset und einen sterilen kurzen Katheter für die Anwendung bei Kindern.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Durchstechflasche muss mit 200 ml Verdünnungsmittel unter Verwendung der mitgelieferten sterilen Überleitungschanüle rekonstituiert werden. Als Verdünnungsmittel wird eine 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid Injektionslösung empfohlen. Nur wenn keine 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid Injektionslösung verfügbar ist, kann eine Ringer-Laktat-Lösung oder eine Glukose Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verwendet werden.

Die Cyanokit Durchstechflasche muss mindestens 1 Minute zur Durchmischung der Lösung geschwenkt oder umgedreht werden. Sie darf nicht geschüttelt werden, da das Schütteln der Durchstechflasche zu Schaumbildung führen und damit das Überprüfen der Rekonstitution erschweren kann.

Da die rekonstituierte Lösung eine dunkelrote Farbe hat, sind eventuell einige unlösliche Partikel nicht sichtbar. Verwenden Sie daher das dem Kit beige packte intravenöse Infusionsset, das einen entsprechenden Filter enthält, und befüllen Sie es mit der rekonstituierten Lösung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/420/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

23. November 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

07.2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt