

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyanokit 2,5 g poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine.

Après reconstitution avec 100 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre cristalline rouge foncé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées (voir rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### Dose initiale

*Adultes* : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g (2 x 100 mL).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
en mL	14	28	56	84	112	140	168

#### Dose supplémentaire

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique (voir rubrique 4.4), une seconde dose peut être administrée.

*Adultes* : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g (2 x 100 mL).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

## Dose maximale

*Adultes* : La dose maximale totale recommandée est de 10 g.

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose maximale totale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

## Insuffisance rénale ou hépatique

Bien que la sécurité et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'aient pas été étudiées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, Cyanokit étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

## Mode d'administration

La dose initiale de Cyanokit est administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

La vitesse de perfusion intraveineuse de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Aucune.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.

Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci dessus.

L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

Une intoxication au cyanure peut survenir par exposition à des fumées d'incendie dans un espace clos, par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les sources d'intoxication au cyanure comprennent l'acide cyanhydrique et les sels de cyanure, les substances cyanogènes, y compris les plantes cyanogènes, les nitriles aliphatiques, ou l'exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.

## Signes et symptômes d'une intoxication au cyanure

Les signes et symptômes fréquents d'une intoxication au cyanure comprennent : nausées, vomissements, maux de tête, altération de l'état neurologique (par exemple confusion, désorientation), sensation d'oppression thoracique, dyspnée, tachypnée ou hyperpnée (phase précoce), bradypnée ou apnée (phase tardive), hypertension (phase précoce) ou hypotension (phase tardive), collapsus cardio-vasculaire, convulsions ou coma, mydriase et concentration plasmatique en lactate > 8 mmol/L.

Dans le cas de nombreuses victimes, lors d'acte de terrorisme ou d'accident chimique, les symptômes liés à la panique, tels que tachypnée et vomissements, peuvent ressembler aux signes précoces d'une intoxication au cyanure. La présence d'une altération de l'état neurologique (confusion et désorientation) et/ou de mydriase suggère une intoxication au cyanure.

### Inhalation de fumées

Toutes les victimes ayant inhalé des fumées ne souffrent pas nécessairement d'intoxication au cyanure, mais elles peuvent présenter des brûlures, des traumatismes et avoir été exposées à d'autres substances toxiques responsables d'une aggravation du tableau clinique. Avant d'administrer Cyanokit, il est recommandé d'examiner les personnes concernées pour rechercher la présence des éléments suivants :

- exposition aux fumées lors d'incendie dans un espace clos
- présence de suie autour de la bouche, du nez et/ou dans l'oropharynx
- altération de l'état neurologique.

Dans ces circonstances, une hypotension et/ou une concentration plasmatique en lactate  $\geq 10$  mmol/L (supérieure à celle mentionnée dans les signes et symptômes en raison du fait que le monoxyde de carbone contribue à la concentration plasmatique de l'acide lactique) suggèrent fortement une intoxication au cyanure. En présence des signes mentionnés ci-dessus le traitement par Cyanokit ne doit pas attendre la détermination de la concentration plasmatique en lactate.

### Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité confirmée à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B<sub>12</sub> doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque avant l'administration de Cyanokit car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'hydroxocobalamine (voir rubrique 4.8).

### Atteintes rénales

Des cristaux d'oxalate ont été observés dans les urines de volontaires sains ayant reçu de l'hydroxocobalamine. Des cas d'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale et présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines ont été rapportés chez des patients traités par hydroxocobalamine après une intoxication confirmée ou suspectée au cyanure. Dans certains cas, une hémodialyse a pu s'avérer nécessaire pour obtenir la guérison (voir rubrique 4.8). Donc, par précaution, après administration de Cyanokit, une surveillance régulière de la fonction rénale (notamment l'urée sanguine et la créatinine sérique) est nécessaire jusqu'à 7 jours après l'administration du médicament.

### Élévation de la pression artérielle

Une élévation transitoire et généralement asymptomatique de la pression artérielle peut survenir chez les patients traités à l'hydroxocobalamine. L'élévation maximale de la pression artérielle a été observée vers la fin de la perfusion (voir rubrique 4.8).

### Effets sur le dosage du cyanure dans le sang

L'hydroxocobalamine abaisse les concentrations en cyanure dans le sang. Bien que la détermination de la concentration sanguine en cyanure ne soit pas requise et ne doive pas retarder le traitement par l'hydroxocobalamine, elle peut être utile pour documenter une intoxication au cyanure. Si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit.

## Interférence avec l'évaluation des brûlures

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.

## Interférence avec les examens de laboratoire

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec la détermination de certains paramètres biologiques (par exemple paramètres biochimiques, hématologiques, de la coagulation et urinaires). Les tests *in vitro* indiquent que l'importance et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs tels que la dose d'hydroxocobalamine, l'analyte, la concentration en analyte, la méthode, l'appareil utilisé, les concentrations en cobalamines-(III) y compris en cyanocobalamine et, dans une certaine mesure, le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la mesure.

Sur la base des études *in vitro* et des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains, le tableau suivant décrit les interférences avec des examens de laboratoire qui peuvent être observées après une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. Après une dose de 10 g, il faut s'attendre à ce que les interférences persistent jusqu'à 24 heures de plus. L'importance et la durée des interférences chez les patients intoxiqués au cyanure peuvent varier en fonction de la sévérité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de l'appareil utilisé pour l'analyse, aussi il faut être prudent lors du rapport et de l'interprétation des résultats de laboratoire.

## **Interférences observées *in vitro* entre l'hydroxocobalamine et des examens de laboratoire**

Paramètre de laboratoire	Aucune interférence observée	Élévation artificielle*	Diminution artificielle*	Imprévisible***	Durée de l'interférence après une dose de 5 g
Biochimie	Calcium Sodium Potassium Chlorure Urée Gamma glutamyl transférase (gammaGT)	Créatinine Bilirubine totale et conjuguée** Triglycérides Cholestérol Protéines totales Glucose Albumine Phosphatase alcaline	Alanine aminotransférase (ALAT) Amylase	Phosphate Acide urique Aspartate aminotransférase (ASAT) Créatine kinase (CK) Isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB) Lactate déshydrogénase (LDH)	24 heures sauf pour la bilirubine (jusqu'à 4 jours)
Hématologie	Érythrocytes Hématocrite Volume globulaire moyen (VGM) Leucocytes Lymphocytes Monocytes Éosinophiles Neutrophiles Plaquettes	Hémoglobine (Hb) Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)			12 à 16 heures
Coagulation				Temps partiel de thromboplastine active (TCA) Taux de prothrombine (TP), temps de Quick ou rapport international normalisé (INR)	24 heures

\* Interférence  $\geq 10\%$  observée avec au moins un appareil

\*\* Réduction artificielle par la méthode diazo

\*\*\* Résultats contradictoires

Appareils utilisés : 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)

L'hydroxocobalamine peut interférer avec tous les paramètres urinaires mesurés par méthodes colorimétriques. Les effets sur ces examens durent habituellement 48 heures après une dose de 5 g, mais peuvent persister plus longtemps. Il faut être prudent lors de l'interprétation d'examens colorimétriques urinaires tant que la chromaturie est présente.

#### Interférence avec l'hémodialyse

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut provoquer l'arrêt des machines d'hémodialyse, celles-ci détectant par erreur une « fuite de sang ». Ceci doit être pris en compte avant de débiter une hémodialyse chez des patients traités par l'hydroxocobalamine.

#### Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure

La sécurité de l'administration simultanée d'autres antidotes du cyanure avec Cyanokit n'a pas été établie (voir rubrique 6.2). Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse (voir rubrique 6.2).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets tératogènes suite à une exposition quotidienne tout au long de l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'hydroxocobalamine chez la femme enceinte et le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Toutefois, compte tenu :

- du nombre limité de deux injections d'hydroxocobalamine,
- du caractère potentiellement mortel d'une intoxication au cyanure,
- de l'absence de traitement alternatif,

l'hydroxocobalamine peut être administrée chez la femme enceinte.

Les professionnels de la santé doivent signaler rapidement au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et/ou aux Autorités de Santé toute exposition à Cyanokit en cours de grossesse, qu'elle ait été décelée avant ou après le traitement par Cyanokit, et assurer un suivi attentif de la grossesse et de son issue.

#### Allaitement

L'hydroxocobalamine étant administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation. En l'absence de données concernant les nourrissons allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement après l'administration de Cyanokit.

#### Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine lors des études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients étaient suspectés d'exposition aux cyanures au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 sujets restants étaient des volontaires sains qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

##### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de Cyanokit. Cependant, en raison de la faible quantité de données disponibles, il est impossible de fournir des estimations de fréquence :

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Diminution du pourcentage de lymphocytes.

##### Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, y compris angioedème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.

##### Affections psychiatriques

Agitation

##### Affections du système nerveux

Troubles de la mémoire; vertiges.

##### Affections oculaires

Gonflement, irritation, rougeur.

##### Affections cardiaques

Extrasystoles ventriculaires. Une accélération de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

##### Affections vasculaires

Élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures; bouffées de chaleur. Une diminution de la pression artérielle a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Épanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.

### Affections gastro-intestinales

Gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses : chez la plupart des patients, pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit.

Éruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs semaines, affectant principalement le visage et le cou.

### Affections du rein et des voies urinaires

- Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale, présence de cristaux d'oxalate de calcium (voir rubrique 4.4).
- Chromaturie : Tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit (voir rubrique 4.4).

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Maux de tête ; réaction au site d'injection ; œdèmes périphériques.

### Investigations

Cyanokit peut provoquer une coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

Les données limitées disponibles concernant les enfants (de 0 à 18 ans) traités par l'hydroxocobalamine n'ont pas fait apparaître de différence entre les profils de sécurité de l'hydroxocobalamine observés chez les adultes et les enfants.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine. Cependant, en raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec le fonctionnement des machines d'hémodialyse (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes, Code ATC : V03AB33



## Mécanisme d'action

L'action de l'hydroxocobalamine pour le traitement de l'intoxication au cyanure repose sur sa capacité à se lier fortement aux ions cyanures. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion cyanure par substitution du ligand hydroxo lié à l'ion cobalt trivalent pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique, excrété dans l'urine.

## Efficacité

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée d'efficacité n'a été réalisée chez l'homme.

### • Pharmacologie animale

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur des chiens adultes intoxiqués au cyanure. Les chiens ont été intoxiqués par administration intraveineuse d'une dose létale de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu du chlorure de sodium à 9 mg/mL, de l'hydroxocobalamine à 75 mg/kg ou de l'hydroxocobalamine à 150 mg/kg, administrés par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg équivalent approximativement à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine respectivement, chez l'homme, non seulement sur la base du poids corporel, mais également sur la base de la  $C_{max}$  de l'hydroxocobalamine [cobalamines-(III) totales, voir rubrique 5.2].

La survie à la 4<sup>ème</sup> heure et au 14<sup>ème</sup> jour des chiens ayant reçu des doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg d'hydroxocobalamine était significativement plus élevée que celle des chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL :

### **Survie des chiens intoxiqués au cyanure**

Paramètre	Traitement		
	Chlorure de sodium 9 mg/mL (n = 17)	Hydroxocobalamine	
		75 mg/kg (n = 19)	150 mg/kg (n = 18)
Survie à la 4 <sup>ème</sup> heure, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Survie au 14 <sup>ème</sup> jour, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

\* p < 0,025

L'histopathologie a révélé des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie induite par le cyanure. L'incidence des lésions cérébrales était nettement moindre chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens ayant reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

La restauration rapide et complète de l'hémodynamique et, ultérieurement, des gaz sanguins, du pH et du lactate après l'intoxication au cyanure a probablement contribué au meilleur résultat observé chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine. L'hydroxocobalamine a réduit la concentration en cyanure dans le sang total de 120 nmol/mL environ à 30-40 nmol/mL à la fin de la perfusion, contre 70 nmol/mL dans le groupe de chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

### • Patients intoxiqués au cyanure

Au total, 245 patients avec une intoxication au cyanure suspectée ou confirmée ont été inclus dans les études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Le taux de survie était de 58 % chez les 213 patients chez lesquels le résultat est connu. Parmi les 89 patients décédés, 63 se trouvaient initialement en arrêt cardiaque, ce qui suggère qu'une grande partie de ces patients souffraient probablement de lésions cérébrales irréversibles avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients non initialement en arrêt cardiaque dont la survie est documentée, 118 (82 %) ont survécu. En outre, sur 34 patients dont les concentrations en cyanure

avaient été déterminées et étaient supérieures au seuil léthal ( $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ), 21 (62 %) ont survécu suite au traitement par l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était généralement associée à une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle systolique  $> 90 \text{ mmHg}$ ) chez 17 patients sur 21 (81 %) qui présentaient une pression artérielle basse (pression artérielle systolique  $> 0$  et  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) après exposition au cyanure. Parmi les patients pour lesquels une évaluation de l'évolution neurologique était possible (96 patients sur les 171 qui présentaient des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53 %) ayant reçu de l'hydroxocobalamine ont présenté une amélioration ou une restauration complète de leur état neurologique.

- Personnes âgées

Environ 50 victimes confirmées ou suspectées d'intoxication au cyanure âgées de 65 ans et plus ont reçu de l'hydroxocobalamine au cours des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients était similaire à celle observée chez des patients plus jeunes.

- Population pédiatrique

La documentation de l'efficacité porte sur 54 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose moyenne d'hydroxocobalamine était de l'ordre de  $120 \text{ mg/kg}$  de poids corporel. Le taux de survie de 41 % dépendait fortement du tableau clinique. Sur les 20 patients pédiatriques non initialement en arrêt cardiaque, 18 (90 %) ont survécu, dont 4 avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée chez des adultes.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de Cyanokit, une liaison significative aux protéines plasmatiques et composés physiologiques à faible poids moléculaire se produit pour former divers complexes de cobalamine-(III) par remplacement du ligand hydroxo. Les cobalamines-(III) à faible poids moléculaire formées, y compris l'hydroxocobalamine, sont dénommées cobalamines-(III) libres ; l'ensemble des cobalamines libres et liées aux protéines est dénommé cobalamines-(III) totales. Pour refléter l'exposition à l'ensemble des dérivés, la pharmacocinétique des cobalamines-(III) plutôt que celle de l'hydroxocobalamine a été étudiée, ce qui nécessite d'utiliser comme unité de concentration les  $\mu\text{g éq/mL}$  (c'est-à-dire l'entité cobalamine-(III) sans ligand spécifique).

Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique de 2,5 à 10 g de Cyanokit à des volontaires sains. Des valeurs moyennes de  $C_{\text{max}}$  des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 113 et 579  $\mu\text{g éq/mL}$  ont été trouvées, après une dose de 5 g de Cyanokit (la dose initiale recommandée). De même, des valeurs moyennes de  $C_{\text{max}}$  des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 197 et 995  $\mu\text{g éq/mL}$  ont été trouvées, après une dose de 10 g de Cyanokit. La demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales était de l'ordre de 26 à 31 heures pour les doses de 5 et 10 g.

La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans les urines au cours de la période de prélèvement de 72 heures représentait environ 60 % de la dose de 5 g et environ 50 % de la dose de 10 g de Cyanokit. Globalement, l'excrétion urinaire totale représente au moins 60 à 70 % de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produit au cours des premières 24 heures, mais une coloration rouge des urines a été observée jusqu'à 35 jours après la perfusion intraveineuse.

Après ajustement au poids corporel, aucune différence importante entre les sujets de sexe masculin et féminin n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires des cobalamines-(III) libres et totales après administration de 5 ou 10 g de Cyanokit.

Chez les patients intoxiqués au cyanure, on peut s'attendre à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former de la cyanocobalamine, laquelle est excrétée dans les urines. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être affectée par la

charge en cyanure de l'organisme car il a été rapporté que la demi-vie de la cyanocobalamine est 2 à 3 fois inférieure à celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liés à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites qu'à des expositions considérées comme supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été rapporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Une toxicité sur le développement du fœtus, incluant une tératogénicité, a été observée chez le rat et le lapin aux doses de 150 mg/kg et plus administrées quotidiennement tout au long de l'organogenèse. La dose de 150 mg/kg correspond approximativement à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal. Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une incompatibilité physique (formation de particules) a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : diazépam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycérine, pentobarbital, phénytoïne sodique, propofol et thiopental.

Une incompatibilité chimique a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : épinéphrine, chlorhydrate de lidocaïne, adénosine, atropine, midazolam, kétamine, chlorure de suxaméthonium, chlorhydrate d'amiodarone, bicarbonate de sodium, thiosulfate de sodium, nitrite de sodium et a été rapportée avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments ou d'autres médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) par la même voie veineuse n'est pas recommandée.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes aux variations de température habituellement rencontrées lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C), à un transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et à des cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C). En cas de dépassement de ces conditions temporaires, le produit doit être jeté.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 250 mL en verre incolore de type II fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Chaque boîte contient deux flacons (chaque flacon étant emballé dans une boîte en carton), deux dispositifs de transfert stériles, un set de perfusion intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour l'administration à des enfants.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Chaque flacon doit être reconstitué avec 100 mL de diluant en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 30 secondes pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. Parce que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée. Répéter cette procédure avec le second flacon si nécessaire.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 novembre 2007

Date de dernier renouvellement : 20 juillet 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyanokit 5 g poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le flacon contient 5 g d'hydroxocobalamine.

Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre cristalline rouge foncé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées (voir rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### Dose initiale

*Adultes* : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
en mL	14	28	56	84	112	140	168

#### Dose supplémentaire

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique (voir rubrique 4.4), une seconde dose peut être administrée.

*Adultes* : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

## Dose maximale

*Adultes* : La dose maximale totale recommandée est de 10 g.

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose maximale totale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

## Insuffisance rénale ou hépatique

Bien que la sécurité et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'aient pas été étudiées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, Cyanokit étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

## Mode d'administration

La dose initiale de Cyanokit est administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

La vitesse de perfusion intraveineuse de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Aucune.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.

Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci dessus.

L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

Une intoxication au cyanure peut survenir par exposition à des fumées d'incendie dans un espace clos, par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les sources d'intoxication au cyanure comprennent l'acide cyanhydrique et les sels de cyanure, les substances cyanogènes, y compris les plantes cyanogènes, les nitriles aliphatiques, ou l'exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.

## Signes et symptômes d'une intoxication au cyanure

Les signes et symptômes fréquents d'une intoxication au cyanure comprennent : nausées, vomissements, maux de tête, altération de l'état neurologique (par exemple confusion, désorientation), sensation d'oppression thoracique, dyspnée, tachypnée ou hyperpnée (phase précoce), bradypnée ou apnée (phase tardive), hypertension (phase précoce) ou hypotension (phase tardive), collapsus cardio-vasculaire, convulsions ou coma, mydriase et concentration plasmatique en lactate > 8 mmol/L.

Dans le cas de nombreuses victimes, lors d'acte de terrorisme ou d'accident chimique, les symptômes liés à la panique, tels que tachypnée et vomissements, peuvent ressembler aux signes précoces d'une intoxication au cyanure. La présence d'une altération de l'état neurologique (confusion et désorientation) et/ou de mydriase suggère une intoxication au cyanure.

### Inhalation de fumées

Toutes les victimes ayant inhalé des fumées ne souffrent pas nécessairement d'intoxication au cyanure, mais elles peuvent présenter des brûlures, des traumatismes et avoir été exposées à d'autres substances toxiques responsables d'une aggravation du tableau clinique. Avant d'administrer Cyanokit, il est recommandé d'examiner les personnes concernées pour rechercher la présence des éléments suivants :

- exposition aux fumées lors d'incendie dans un espace clos
- présence de suie autour de la bouche, du nez et/ou dans l'oropharynx
- altération de l'état neurologique.

Dans ces circonstances, une hypotension et/ou une concentration plasmatique en lactate  $\geq 10$  mmol/L (supérieure à celle mentionnée dans les signes et symptômes en raison du fait que le monoxyde de carbone contribue à la concentration plasmatique de l'acide lactique) suggèrent fortement une intoxication au cyanure. En présence des signes mentionnés ci-dessus le traitement par Cyanokit ne doit pas attendre la détermination de la concentration plasmatique en lactate.

### Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité confirmée à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B<sub>12</sub> doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque avant l'administration de Cyanokit car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'hydroxocobalamine (voir rubrique 4.8).

### Atteintes rénales

Des cristaux d'oxalate ont été observés dans les urines de volontaires sains ayant reçu de l'hydroxocobalamine. Des cas d'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale et présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines ont été rapportés chez des patients traités par hydroxocobalamine après une intoxication confirmée ou suspectée au cyanure. Dans certains cas, une hémodialyse a pu s'avérer nécessaire pour obtenir la guérison (voir rubrique 4.8). Par conséquent, par précaution, après administration de Cyanokit, une surveillance régulière de la fonction rénale (notamment l'urée sanguine et la créatinine sérique) est nécessaire jusqu'à 7 jours après l'administration du médicament.

### Élévation de la pression artérielle

Une élévation transitoire et généralement asymptomatique de la pression artérielle peut survenir chez les patients traités à l'hydroxocobalamine. L'élévation maximale de la pression artérielle a été observée vers la fin de la perfusion (voir rubrique 4.8).

### Effets sur le dosage du cyanure dans le sang

L'hydroxocobalamine abaisse les concentrations en cyanure dans le sang. Bien que la détermination de la concentration sanguine en cyanure ne soit pas requise et ne doive pas retarder le traitement par l'hydroxocobalamine, elle peut être utile pour documenter une intoxication au cyanure. Si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit.



## Interférence avec l'évaluation des brûlures

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.

## Interférence avec les examens de laboratoire

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec la détermination de certains paramètres biologiques (par exemple paramètres biochimiques, hématologiques, de la coagulation et urinaires). Les tests *in vitro* indiquent que l'importance et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs tels que la dose d'hydroxocobalamine, l'analyte, la concentration en analyte, la méthode, l'appareil utilisé, les concentrations en cobalamines-(III) y compris en cyanocobalamine et, dans une certaine mesure, le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la mesure.

Sur la base des études *in vitro* et des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains, le tableau suivant décrit les interférences avec des examens de laboratoire qui peuvent être observées après une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. Après une dose de 10 g, il faut s'attendre à ce que les interférences persistent jusqu'à 24 heures de plus. L'importance et la durée des interférences chez les patients intoxiqués au cyanure peuvent varier en fonction de la sévérité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de l'appareil utilisé pour l'analyse, aussi il faut être prudent lors du rapport et de l'interprétation des résultats de laboratoire.

## **Interférences observées *in vitro* entre l'hydroxocobalamine et des examens de laboratoire**

Paramètre de laboratoire	Aucune interférence observée	Élévation artificielle*	Diminution artificielle*	Imprévisible***	Durée de l'interférence après une dose de 5 g
Biochimie	Calcium Sodium Potassium Chlorure Urée Gamma glutamyl transférase (gammaGT)	Créatinine Bilirubine totale et conjuguée** Triglycérides Cholestérol Protéines totales Glucose Albumine Phosphatase alcaline	Alanine aminotransférase (ALAT) Amylase	Phosphate Acide urique Aspartate aminotransférase (ASAT) Créatine kinase (CK) Isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB) Lactate déshydrogénase (LDH)	24 heures sauf pour la bilirubine (jusqu'à 4 jours)
Hématologie	Érythrocytes Hématocrite Volume globulaire moyen (VGM) Leucocytes Lymphocytes Monocytes Éosinophiles Neutrophiles Plaquettes	Hémoglobine (Hb) Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)			12 à 16 heures
Coagulation				Temps partiel de thromboplastine active (TCA) Taux de prothrombine (TP), temps de Quick ou rapport international normalisé (INR)	24 heures

\* Interférence  $\geq 10$  % observée avec au moins un appareil

\*\* Réduction artificielle par la méthode diazo

\*\*\* Résultats contradictoires

Appareils utilisés : 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)

L'hydroxocobalamine peut interférer avec tous les paramètres urinaires mesurés par méthodes colorimétriques. Les effets sur ces examens durent habituellement 48 heures après une dose de 5 g, mais peuvent persister plus longtemps. Il faut être prudent lors de l'interprétation d'examens colorimétriques urinaires tant que la chromaturie est présente.

#### Interférence avec l'hémodialyse

En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut provoquer l'arrêt des machines d'hémodialyse, celles-ci détectant par erreur une « fuite de sang ». Ceci doit être pris en compte avant de débiter une hémodialyse chez des patients traités par l'hydroxocobalamine.

#### Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure

La sécurité de l'administration simultanée d'autres antidotes du cyanure avec Cyanokit n'a pas été établie (voir rubrique 6.2). Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse (voir rubrique 6.2).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets tératogènes suite à une exposition quotidienne tout au long de l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'hydroxocobalamine chez la femme enceinte et le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Toutefois, compte tenu :

- du nombre limité de deux injections d'hydroxocobalamine,
- du caractère potentiellement mortel d'une intoxication au cyanure,
- de l'absence de traitement alternatif,

l'hydroxocobalamine peut être administrée chez la femme enceinte.

Les professionnels de la santé doivent signaler rapidement au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et/ou aux Autorités de Santé toute exposition à Cyanokit en cours de grossesse, qu'elle ait été décelée avant ou après le traitement par Cyanokit, et assurer un suivi attentif de la grossesse et de son issue.

#### Allaitement

L'hydroxocobalamine étant administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation. En l'absence de données concernant les nourrissons allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement après l'administration de Cyanokit.

#### Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine lors des études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients étaient suspectés d'exposition aux cyanures au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 sujets restants étaient des volontaires sains qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

##### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de Cyanokit. Cependant, en raison de la faible quantité de données disponibles, il est impossible de fournir des estimations de fréquence :

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Diminution du pourcentage de lymphocytes.

##### Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, y compris angioedème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.

##### Affections psychiatriques

Agitation

##### Affections du système nerveux

Troubles de la mémoire; vertiges.

##### Affections oculaires

Gonflement, irritation, rougeur.

##### Affections cardiaques

Extrasystoles ventriculaires. Une accélération de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

##### Affections vasculaires

Élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures; bouffées de chaleur. Une diminution de la pression artérielle a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Épanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.

### Affections gastro-intestinales

Gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses : chez la plupart des patients, pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit . Éruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs semaines, affectant principalement le visage et le cou.

### Affections du rein et des voies urinaires

- Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale, présence de cristaux d'oxalate de calcium (voir rubrique 4.4).
- Chromaturie : Tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit (voir rubrique 4.4).

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Maux de tête ; réaction au site d'injection ; œdèmes périphériques.

### Investigations

Cyanokit peut provoquer une coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

Les données limitées disponibles concernant les enfants (de 0 à 18 ans) traités par l'hydroxocobalamine n'ont pas fait apparaître de différence entre les profils de sécurité de l'hydroxocobalamine observés chez les adultes et les enfants.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine. Cependant, en raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec le fonctionnement des machines d'hémodialyse (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes, Code ATC : V03AB33

## Mécanisme d'action

L'action de l'hydroxocobalamine pour le traitement de l'intoxication au cyanure repose sur sa capacité à se lier fortement aux ions cyanures. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion cyanure par substitution du ligand hydroxo lié à l'ion cobalt trivalent pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique, excrété dans l'urine.

## Efficacité

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée d'efficacité n'a été réalisée chez l'homme.

### • Pharmacologie animale

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur des chiens adultes intoxiqués au cyanure. Les chiens ont été intoxiqués par administration intraveineuse d'une dose létale de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu du chlorure de sodium à 9 mg/mL, de l'hydroxocobalamine à 75 mg/kg ou de l'hydroxocobalamine à 150 mg/kg, administrés par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg équivalent approximativement à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine respectivement, chez l'homme, non seulement sur la base du poids corporel, mais également sur la base de la  $C_{max}$  de l'hydroxocobalamine [cobalamines-(III) totales, voir rubrique 5.2].

La survie à la 4<sup>ème</sup> heure et au 14<sup>ème</sup> jour des chiens ayant reçu des doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg d'hydroxocobalamine était significativement plus élevée que celle des chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL :

### **Survie des chiens intoxiqués au cyanure**

Paramètre	Traitement		
	Chlorure de sodium 9 mg/mL (n = 17)	Hydroxocobalamine	
		75 mg/kg (n = 19)	150 mg/kg (n = 18)
Survie à la 4 <sup>ème</sup> heure, n (%)	7 (41)	18 (95)*	18 (100)*
Survie au 14 <sup>ème</sup> jour, n (%)	3 (18)	15 (79)*	18 (100)*

\* p < 0,025

L'histopathologie a révélé des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie induite par le cyanure. L'incidence des lésions cérébrales était nettement moindre chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens ayant reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

La restauration rapide et complète de l'hémodynamique et, ultérieurement, des gaz sanguins, du pH et du lactate après l'intoxication au cyanure a probablement contribué au meilleur résultat observé chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine. L'hydroxocobalamine a réduit la concentration en cyanure dans le sang total de 120 nmol/mL environ à 30-40 nmol/mL à la fin de la perfusion, contre 70 nmol/mL dans le groupe de chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

### • Patients intoxiqués au cyanure

Au total, 245 patients avec une intoxication au cyanure suspectée ou confirmée ont été inclus dans les études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Le taux de survie était de 58 % chez les 213 patients chez lesquels le résultat est connu. Parmi les 89 patients décédés, 63 se trouvaient initialement en arrêt cardiaque, ce qui suggère qu'une grande partie de ces patients souffraient probablement de lésions cérébrales irréversibles avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients non initialement en arrêt cardiaque dont la survie est documentée, 118 (82 %) ont survécu. En outre, sur 34 patients dont les concentrations en cyanure

avaient été déterminées et étaient supérieures au seuil léthal ( $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ), 21 (62 %) ont survécu suite au traitement par l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était généralement associée à une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle systolique  $> 90 \text{ mmHg}$ ) chez 17 patients sur 21 (81 %) qui présentaient une pression artérielle basse (pression artérielle systolique  $> 0$  et  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ) après exposition au cyanure. Parmi les patients pour lesquels une évaluation de l'évolution neurologique était possible (96 patients sur les 171 qui présentaient des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53 %) ayant reçu de l'hydroxocobalamine ont présenté une amélioration ou une restauration complète de leur état neurologique.

- Personnes âgées

Environ 50 victimes confirmées ou suspectées d'intoxication au cyanure âgées de 65 ans et plus ont reçu de l'hydroxocobalamine au cours des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients était similaire à celle observée chez des patients plus jeunes.

- Population pédiatrique

La documentation de l'efficacité porte sur 54 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose moyenne d'hydroxocobalamine était de l'ordre de  $120 \text{ mg/kg}$  de poids corporel. Le taux de survie de 41 % dépendait fortement du tableau clinique. Sur les 20 patients pédiatriques non initialement en arrêt cardiaque, 18 (90 %) ont survécu, dont 4 avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée chez des adultes.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de Cyanokit, une liaison significative aux protéines plasmatiques et composés physiologiques à faible poids moléculaire se produit pour former divers complexes de cobalamine-(III) par remplacement du ligand hydroxo. Les cobalamines-(III) à faible poids moléculaire formées, y compris l'hydroxocobalamine, sont dénommées cobalamines-(III) libres ; l'ensemble des cobalamines libres et liées aux protéines est dénommé cobalamines-(III) totales. Pour refléter l'exposition à l'ensemble des dérivés, la pharmacocinétique des cobalamines-(III) plutôt que celle de l'hydroxocobalamine a été étudiée, ce qui nécessite d'utiliser comme unité de concentration les  $\mu\text{g éq/mL}$  (c'est-à-dire l'entité cobalamine-(III) sans ligand spécifique).

Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique de 2,5 à 10 g de Cyanokit à des volontaires sains. Des valeurs moyennes de  $C_{\text{max}}$  des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 113 et 579  $\mu\text{g éq/mL}$  ont été trouvées, après une dose de 5 g de Cyanokit (la dose initiale recommandée). De même, des valeurs moyennes de  $C_{\text{max}}$  des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 197 et 995  $\mu\text{g éq/mL}$  ont été trouvées, après une dose de 10 g de Cyanokit. La demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales était de l'ordre de 26 à 31 heures pour les doses de 5 et 10 g.

La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans les urines au cours de la période de prélèvement de 72 heures représentait environ 60 % de la dose de 5 g et environ 50 % de la dose de 10 g de Cyanokit. Globalement, l'excrétion urinaire totale représente au moins 60 à 70 % de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produit au cours des premières 24 heures, mais une coloration rouge des urines a été observée jusqu'à 35 jours après la perfusion intraveineuse.

Après ajustement au poids corporel, aucune différence importante entre les sujets de sexe masculin et féminin n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires des cobalamines-(III) libres et totales après administration de 5 ou 10 g de Cyanokit.

Chez les patients intoxiqués au cyanure, on peut s'attendre à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former de la cyanocobalamine, laquelle est excrétée dans les urines. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être affectée par la

charge en cyanure de l'organisme car il a été rapporté que la demi-vie de la cyanocobalamine est 2 à 3 fois inférieure à celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liés à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites qu'à des expositions considérées comme supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été rapporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Une toxicité sur le développement du fœtus, incluant une tératogénicité, a été observée chez le rat et le lapin aux doses de 150 mg/kg et plus administrées quotidiennement tout au long de l'organogenèse. La dose de 150 mg/kg correspond approximativement à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal. Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une incompatibilité physique (formation de particules) a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : diazépam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycérine, pentobarbital, phénytoïne sodique, propofol et thiopental.

Une incompatibilité chimique a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : épinéphrine, chlorhydrate de lidocaïne, adénosine, atropine, midazolam, kétamine, chlorure de suxaméthonium, chlorhydrate d'amiodarone, bicarbonate de sodium, thiosulfate de sodium, nitrite de sodium et a été rapportée avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments ou d'autres médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) par la même voie veineuse n'est pas recommandée.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes aux variations de température habituellement rencontrées lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C), à un transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et à des cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C). En cas de dépassement de ces conditions temporaires, le produit doit être jeté.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 250 mL en verre incolore de type I fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Chaque boîte contient un flacon emballé dans une boîte en carton, un dispositif de transfert stérile, un set de perfusion intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour l'administration à des enfants.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Le flacon doit être reconstitué avec 200 mL de diluant en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 1 minute pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. La solution reconstituée étant une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/002



**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 novembre 2007

Date de dernier renouvellement : 20 juillet 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Santé s.a.s.  
Centre de production de Semoy  
2, rue du Pressoir Vert  
FR-45400 Semoy  
France

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 2,5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
Deux flacons  
Deux dispositifs de transfert.  
Un set de perfusion intraveineuse.  
Un cathéter court pour l'administration à des enfants.

Ce kit ne contient pas de diluant.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour connaître les conditions de conservation en cas d'utilisation en ambulatoire.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 2,5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
Un flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 2,5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion contenant 2,5 g d'hydroxocobalamine.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**ÉTIQUETTES D'INFORMATION À L'INTENTION DU PERSONNEL MÉDICAL OU DE PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

« À joindre au dossier médical du patient :

Cyanokit a été administré à ce patient.

Cyanokit peut interférer avec l'évaluation des brûlures (coloration rouge de la peau) et les examens de laboratoire et peut provoquer l'arrêt des machines d'hémodialyse (voir RCP). »

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Le flacon contient 5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
Un flacon  
Un dispositif de transfert.  
Un set de perfusion intraveineuse.  
Un cathéter court pour l'administration à des enfants.

Ce kit ne contient pas de diluant.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour connaître les conditions de conservation en cas d'utilisation en ambulatoire.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Le flacon contient 5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
Un flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyanokit 5 g poudre pour solution pour perfusion  
Hydroxocobalamine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Le flacon contient 5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion contenant 5 g d'hydroxocobalamine.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/420/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**ÉTIQUETTES D'INFORMATION À L'INTENTION DU PERSONNEL MÉDICAL OU DE PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

« À joindre au dossier médical du patient :

Cyanokit a été administré à ce patient.

Cyanokit peut interférer avec l'évaluation des brûlures (coloration rouge de la peau) et les examens de laboratoire et peut provoquer l'arrêt des machines d'hémodialyse (voir RCP). »

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Cyanokit 2,5 g poudre pour solution pour perfusion hydroxocobalamine

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Cyanokit et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyanokit soit utilisé ?
3. Comment Cyanokit est-il utilisé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Cyanokit est-il conservé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Cyanokit et dans quel cas est-il utilisé ?**

Le principe actif que contient Cyanokit est l'hydroxocobalamine.

Cyanokit est un antidote destiné au traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées.

Le cyanure est un composé chimique hautement toxique. Une intoxication au cyanure peut être due à l'exposition aux fumées d'un incendie domestique ou industriel, à l'inhalation ou à l'ingestion de cyanure ou à un contact cutané.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyanokit soit utilisé ?**

##### **Avertissements et précautions**

Informez votre médecin ou les autres professionnels de santé

- si vous êtes allergique à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B<sub>12</sub>. Ils devront en tenir compte avant le traitement par Cyanokit.
- que vous avez été traité par Cyanokit si vous devez subir les examens suivants :
  - analyses de sang ou d'urine. Cyanokit peut modifier les résultats de ces examens.
  - évaluation de vos brûlures. Cyanokit peut gêner l'évaluation et provoquer une coloration rouge de la peau.
  - hémodialyse. Cyanokit peut entraîner la mise hors service des appareils d'hémodialyse jusqu'à ce qu'il soit éliminé du sang (au minimum 5,5 à 6,5 jours).
  - surveillance de la fonction rénale : Cyanokit peut entraîner une insuffisance rénale et des cristaux dans les urines.

## Autres médicaments et Cyanokit

Informez votre médecin ou tout autre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Des informations détaillées pour votre médecin ou les autres professionnels de santé relatives à l'administration simultanée de Cyanokit et d'autres médicaments figurent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

## Grossesse et allaitement

Ce médicament est un traitement d'urgence. Il peut être administré pendant la grossesse et l'allaitement.

Prévenez votre médecin dès que possible si vous étiez ou pensez avoir été enceinte pendant le traitement par Cyanokit.

Votre médecin vous recommandera d'arrêter l'allaitement après le traitement par Cyanokit.

## 3. Comment Cyanokit est-il utilisé ?

Votre médecin ou autre professionnel de santé vous administrera Cyanokit par perfusion intraveineuse. Vous pourrez avoir besoin d'une ou deux perfusions.

La première perfusion de Cyanokit sera administrée en 15 minutes. La dose initiale est de 5 g pour les adultes et de 70 mg/kg de poids corporel pour les enfants, jusqu'à un maximum de 5 g. Si votre état nécessite une seconde perfusion, celle-ci sera administrée en 15 minutes à 2 heures, en fonction de la sévérité de l'intoxication. La dose maximale totale recommandée est de 10 g pour les adultes et de 140 mg/kg chez les enfants, jusqu'à un maximum de 10 g.

Des instructions détaillées pour votre médecin ou autre professionnel de santé relatives à la préparation de la perfusion de Cyanokit et à la détermination de la dose figurent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. On peut s'attendre aux effets indésirables suivants (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

### Allergie (hypersensibilité)

Informez **immédiatement** votre médecin si vous présentez les symptômes suivants pendant ou après le traitement :

- gonflement autour des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge ou des mains
- difficultés respiratoires, enrouement, difficultés d'élocution
- rougeur de la peau, urticaire ou prurit.

**Ces effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une attention immédiate.**

### Problèmes affectant le cœur et la pression artérielle

- symptômes tels que maux de tête ou vertiges, qui peuvent être dus à une élévation de la pression artérielle. Cette élévation de la pression artérielle survient plus particulièrement en fin de traitement et diminue généralement en quelques heures
- rythme cardiaque irrégulier
- rougeur du visage (bouffées de chaleur).

Un abaissement de la pression artérielle et une accélération du rythme cardiaque ont également été observés chez des victimes d'intoxication au cyanure.

### Problèmes respiratoires et thoraciques

- présence de liquide dans la cage thoracique (épanchement pleural)
- difficultés respiratoires
- sensation d'oppression au niveau de la gorge
- gorge sèche
- gêne thoracique.

### Problèmes rénaux et urinaires

- atteintes rénales telles qu'une insuffisance rénale aiguë et des cristaux dans les urines.
- coloration rouge des urines.

Tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit. Cette coloration rouge n'a aucun autre effet sur votre organisme.

### Problèmes gastro-intestinaux (digestifs)

- dérangement gastrique
- indigestion
- diarrhée
- nausées
- vomissements
- difficultés de déglutition.

### Problèmes oculaires

- gonflement, irritation, rougeur.

### Réactions cutanées

- la plupart des patients présentent une coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit
- lésions cutanées vésiculeuses (éruption pustuleuse). Ces symptômes peuvent persister plusieurs semaines et affectent principalement le visage et le cou.
- inflammation au niveau du site de perfusion du médicament.

### Autres effets indésirables

- agitation
- troubles de la mémoire
- vertiges
- maux de tête
- gonflement des chevilles



- modification des résultats des examens de sang concernant un certain type de globules blancs (lymphocytes)
- coloration du plasma pouvant provoquer une élévation ou une diminution artificielle de la valeur de certains paramètres de laboratoire.

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment Cyanokit est-il conservé ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, la boîte en carton et l'emballage après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes à des variations de température

- lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C)
- lors de transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et
- lors de cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, consulter les « Instructions de manipulation » à la fin de cette notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Cyanokit**

- Le principe actif est l'hydroxocobalamine. Chaque flacon contient 2,5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 100 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.
- L'autre composant est l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

### **Qu'est-ce que Cyanokit et contenu de l'emballage extérieur**

Cyanokit poudre pour solution pour perfusion est une poudre cristalline rouge foncé fournie dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Chaque boîte contient deux flacons (chaque flacon étant emballé dans une boîte en carton), deux dispositifs de transfert stériles, un set de perfusion intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour administration à des enfants.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **Fabricant**

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

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

## **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

## **Instructions de manipulation**

**Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.**

**Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci dessus.**

**L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. Toutefois, si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure. En cas de suspicion clinique d'intoxication au cyanure, il est fortement recommandé d'administrer Cyanokit sans délai.**

## Préparation de Cyanokit

Chaque flacon doit être reconstitué **avec 100 mL de diluant** en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une **solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**. Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 30 secondes pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. Parce que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée. Répéter cette procédure avec le second flacon si nécessaire.

## Posologie

### Dose initiale

*Adultes* : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g (2 x 100 mL).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
en mL	14	28	56	84	112	140	168

### Dose supplémentaire

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique, une seconde dose peut être administrée.

*Adultes* : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g (2 x 100 mL).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

### Dose maximale

*Adultes* : La dose maximale totale recommandée est de 10 g.

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose maximale totale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

### Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

### Mode d'administration

La dose initiale de Cyanokit est administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

La vitesse de perfusion intraveineuse de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

### **Administration simultanée de Cyanokit et d'autres médicaments**

Cyanokit ne doit pas être mélangé à des diluants autres que la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de Ringer Lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Des incompatibilités physiques et chimiques ayant été observées avec un certain nombre de médicaments spécifiques fréquemment utilisés dans le cadre des procédures de réanimation, ces médicaments et les autres ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

Si des dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) et de l'hydroxocobalamine sont administrés simultanément, il est recommandé d'utiliser des voies intraveineuses séparées (placés de préférence sur des membres controlatéraux).

**Association avec un autre antidote du cyanure :** Une incompatibilité chimique a été observée avec le thiosulfate de sodium et le nitrite de sodium. Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse.

### **Stabilité en cours d'utilisation de la solution reconstituée**

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Cyanokit 5 g poudre pour solution pour perfusion hydroxocobalamine

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Cyanokit et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyanokit soit utilisé ?
3. Comment Cyanokit est-il utilisé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Cyanokit est-il conservé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Cyanokit et dans quel cas est-il utilisé ?**

Le principe actif que contient Cyanokit est l'hydroxocobalamine.

Cyanokit est un antidote destiné au traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.

Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées.

Le cyanure est un composé chimique hautement toxique. Une intoxication au cyanure peut être due à l'exposition aux fumées d'un incendie domestique ou industriel, à l'inhalation ou à l'ingestion de cyanure ou à un contact cutané.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyanokit soit utilisé ?**

##### **Avertissements et précautions**

Informez votre médecin ou les autres professionnels de santé

- si vous êtes allergique à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B<sub>12</sub>. Ils devront en tenir compte avant le traitement par Cyanokit.
- que vous avez été traité par Cyanokit si vous devez subir les examens suivants :
  - analyses de sang ou d'urine. Cyanokit peut modifier les résultats de ces examens.
  - évaluation de vos brûlures. Cyanokit peut gêner l'évaluation et provoquer une coloration rouge de la peau.
  - hémodialyse. Cyanokit peut entraîner la mise hors service des appareils d'hémodialyse jusqu'à ce qu'il soit éliminé du sang (au minimum 5,5 à 6,5 jours).
  - surveillance de la fonction rénale : Cyanokit peut entraîner une insuffisance rénale et des cristaux dans les urines.

## Autres médicaments et Cyanokit

Informez votre médecin ou tout autre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Des informations détaillées pour votre médecin ou les autres professionnels de santé relatives à l'administration simultanée de Cyanokit et d'autres médicaments figurent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

## Grossesse et allaitement

Ce médicament est un traitement d'urgence. Il peut être administré pendant la grossesse et l'allaitement.

Prévenez votre médecin dès que possible si vous étiez ou pensez avoir été enceinte pendant le traitement par Cyanokit.

Votre médecin vous recommandera d'arrêter l'allaitement après le traitement par Cyanokit.

## 3. Comment Cyanokit est-il utilisé ?

Votre médecin ou autre professionnel de santé vous administrera Cyanokit par perfusion intraveineuse. Vous pourrez avoir besoin d'une ou deux perfusions.

La première perfusion de Cyanokit sera administrée en 15 minutes. La dose initiale est de 5 g pour les adultes et de 70 mg/kg de poids corporel pour les enfants, jusqu'à un maximum de 5 g. Si votre état nécessite une seconde perfusion, celle-ci sera administrée en 15 minutes à 2 heures, en fonction de la sévérité de l'intoxication. La dose maximale totale recommandée est de 10 g pour les adultes et de 140 mg/kg chez les enfants, jusqu'à un maximum de 10 g.

Des instructions détaillées pour votre médecin ou autre professionnel de santé relatives à la préparation de la perfusion de Cyanokit et à la détermination de la dose figurent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. On peut s'attendre aux effets indésirables suivants (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

### Allergie (hypersensibilité)

Informez **immédiatement** votre médecin si vous présentez les symptômes suivants pendant ou après le traitement :

- gonflement autour des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge ou des mains
- difficultés respiratoires, enrouement, difficultés d'élocution
- rougeur de la peau, urticaire ou prurit.

**Ces effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une attention immédiate.**

### Problèmes affectant le cœur et la pression artérielle

- symptômes tels que maux de tête ou vertiges, qui peuvent être dus à une élévation de la pression artérielle. Cette élévation de la pression artérielle survient plus particulièrement en fin de traitement et diminue généralement en quelques heures
- rythme cardiaque irrégulier
- rougeur du visage (bouffées de chaleur).

Un abaissement de la pression artérielle et une accélération du rythme cardiaque ont également été observés chez des victimes d'intoxication au cyanure.

### Problèmes respiratoires et thoraciques

- présence de liquide dans la cage thoracique (épanchement pleural)
- difficultés respiratoires
- sensation d'oppression au niveau de la gorge
- gorge sèche
- gêne thoracique.

### Problèmes rénaux et urinaires

- atteintes rénales telles que insuffisance rénale aigüe et cristaux dans les urines.
- coloration rouge des urines.

Tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit. Cette coloration rouge n'a aucun autre effet sur votre organisme.

### Problèmes gastro-intestinaux (digestifs)

- dérangement gastrique
- indigestion
- diarrhée
- nausées
- vomissements
- difficultés de déglutition.

### Problèmes oculaires

- gonflement, irritation, rougeur.

### Réactions cutanées

- la plupart des patients présentent une coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit
- lésions cutanées vésiculeuses (éruption pustuleuse). Ces symptômes peuvent persister plusieurs semaines et affectent principalement le visage et le cou.
- inflammation au niveau du site de perfusion du médicament.

### Autres effets indésirables

- agitation
- troubles de la mémoire
- vertiges
- maux de tête
- gonflement des chevilles

- modification des résultats des examens de sang concernant un certain type de globules blancs (lymphocytes)
- coloration du plasma pouvant provoquer une élévation ou une diminution artificielle de la valeur de certains paramètres de laboratoire.

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment Cyanokit est-il conservé ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, la boîte en carton et l'emballage après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes à des variations de température

- lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5°C à 40°C)
- lors de transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5°C à 60°C) et
- lors de cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de -20°C à 40°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, consulter les « Instructions de manipulation » à la fin de cette notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Cyanokit**

- Le principe actif est l'hydroxocobalamine. Le flacon contient 5 g d'hydroxocobalamine. Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de la solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.
- L'autre composant est l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

### **Qu'est-ce que Cyanokit et contenu de l'emballage extérieur**

Cyanokit poudre pour solution pour perfusion est une poudre cristalline rouge foncé fournie dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Chaque boîte contient un flacon emballé dans une boîte en carton, un dispositif de transfert stérile, un set de perfusion intraveineuse stérile et un cathéter court stérile pour administration à des enfants.



## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **Fabricant**

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

Ou

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bruxelles  
Belgique

Ou

SERB  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

## **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

## **Instructions de manipulation**

**Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardio-vasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.**

**Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci dessus.**

**L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. Toutefois, si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure. En cas de suspicion clinique d'intoxication au cyanure, il est fortement recommandé d'administrer Cyanokit sans délai.**

## **Préparation de Cyanokit**

Le flacon doit être reconstitué **avec 200 mL de diluant** en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une **solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**. Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 1 minute pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. Parce que la solution reconstituée est une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée.

## **Posologie**

### **Dose initiale**

*Adultes* : La dose initiale de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale en g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
en mL	14	28	56	84	112	140	168

### **Dose supplémentaire**

En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique, une seconde dose peut être administrée.

*Adultes* : La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

### **Dose maximale**

*Adultes* : La dose maximale totale recommandée est de 10 g.

*Population pédiatrique* : Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose maximale totale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.

### **Insuffisance rénale ou hépatique**

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

### **Mode d'administration**

La dose initiale de Cyanokit est administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

La vitesse de perfusion intraveineuse de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.

### **Administration simultanée de Cyanokit et d'autres médicaments**

Cyanokit ne doit pas être mélangé à des diluants autres que la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de Ringer Lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Des incompatibilités physiques et chimiques ayant été observées avec un certain nombre de médicaments spécifiques fréquemment utilisés dans le cadre des procédures de réanimation, ces médicaments et les autres ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

Si des dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) et de l'hydroxocobalamine sont administrés simultanément, il est recommandé d'utiliser des voies intraveineuses séparées (placés de préférence sur des membres controlatéraux).

**Association avec un autre antidote du cyanure :** Une incompatibilité chimique a été observée avec le thiosulfate de sodium et le nitrite de sodium. Si on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse.

### **Stabilité en cours d'utilisation de la solution reconstituée**

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2°C et 40°C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.