

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natriumnitrit Hope 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 300 mg natriumnitrit (30 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Injektionsvätskan är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Natriumnitrit är avsett för sekventiell användning med natriumtiosulfat för behandling av akut cyanidförgiftning som bedöms vara livshotande.

När diagnosen cyanidförgiftning är osäker bör de potentiellt livshotande riskerna som är förknippade med natriumnitrit noga vägas mot de potentiella fördelarna, särskilt om patienten inte är i livsfara.

Natriumnitrit ska administreras tillsammans med lämplig dekontaminering och understödjande behandling (se avsnitt 4.4).

Officiella riktlinjer för behandling av cyanidförgiftning ska iakttas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För intravenöst bruk. Endast för engångsbruk.

Vuxna

10 ml (300 mg) natriumnitrit (infusionshastighet 2,5 till 5 ml/minut) administreras intravenöst, omedelbart följt av 50 ml (12,5 g) natriumtiosulfat (infusionshastighet 5 ml/minut).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

Pediatrisk population

Till barn och ungdomar (0-18 år): 0,2 ml/kg (6 mg/kg eller 6-8 ml/m² kroppsytta) natriumnitrit (infusionshastighet 2,5 till 5 ml/minut), där total dos inte överskrider 10 ml, ska administreras intravenöst, omedelbart följt av 1 ml natriumtiosulfat/kg kroppsvikt (250 mg/kg eller ungefär 30-40 ml/m² kroppsytta) (infusionshastighet 2,5 till 5 ml/minut), där total dos inte överskrider 50 ml.

OBS: Om svar på behandlingen inte observeras inom 30 till 60 minuter, eller om tecken på förgiftning uppträder på nytt, ska behandling med hälften av den ursprungliga dosen av både natriumnitrit och natriumtiosulfat upprepas 30 minuter efter den initiala administreringen.

Hos pediatrika patienter med känd anemi rekommenderas att dosen av natriumnitrit minskas i proportion till hemoglobinkoncentrationen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt av natriumnitrit hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats, men natriumnitrit ges endast som akut behandling vid akuta, livshotande situationer och dosjustering krävs inte för dessa patienter.

Administreringssätt

En övergripande behandling av akut cyanidförgiftning kräver stöd av vitala funktioner. Stödande behandling, utan administrering av motgift, kan i sig vara tillräckligt i många fall av cyanidförgiftning, speciellt för patienter som är vid medvetande och inte uppvisar tecken på allvarlig toxicitet. Administrering av cyanidantidot bör övervägas som tillägg till lämpliga stödande behandlingar såsom underlättande av fria luftvägar, ventilations- och cirkulationsstöd. Stödande behandlingar, inklusive tillförsel av syre, ska inte fördröjas för att kunna administrera cyanidantidot.

Injektioner av natriumnitrit och natriumtiosulfat administreras genom långsam intravenös injektion. Cyanidantidot bör ges så tidigt som möjligt efter att diagnosen akut livshotande cyanidförgiftning har fastställts. Natriumtiosulfat kan administreras strax efter föregående behandling med ett snabbverkande cyanidantidot som natriumnitrit eller hydroxokobalamin. Blodtrycket ska övervakas under infusionen hos både vuxna och barn. Infusionshastigheten ska minskas om en signifikant hypotoni noteras.

Alla parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering närhelst lösningen och behållaren tillåter det.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av cyanidförgiftning måste omfatta omedelbar kontroll av luftvägsfunktion, tillräcklig syresättning och vätskebalans, kardiovaskulärt stöd och behandling av krampanfall. Dekontaminering måste övervägas beroende på exponeringsväg.

Natriumnitrit ersätter inte syrebehandling och får inte fördröja insättande av ovanstående åtgärder.

Förekomsten och omfattningen av cyanidförgiftning är ofta okända till en början. Det finns inget allmänt tillgängligt, snabbt blodprov för att påvisa cyanid. Behandlingsbeslut måste fattas baserat på anamnes och/eller symtom på cyanidförgiftning.

Cyanidförgiftning kan orsakas av exponering för brandrök från bränder i slutna utrymmen, inandning, förtäring eller hudexponering. Källor till cyanidförgiftning omfattar vätecyanid och dess salter, cyanogener inklusive cyanogena växter, alifatiska nitriler och långvarig exponering för natriumnitroprussid.

Tecken och symtom på cyanidförgiftning

Vanliga tecken och symtom på cyanidförgiftning inkluderar: illamående, kräkningar, huvudvärk, förändrat psykiskt tillstånd (t.ex. förvirring, desorientering) tryckkänsla över bröstet, dyspné, takypné eller hyperpné (tidig), bradypné eller apné (sen), hypertoni (tidig) eller hypotoni (sen), kardiovaskulär kollaps, krampanfall eller koma, pupilldilatation och laktatkoncentration i plasma > 8 mmol/l.

I situationer med ett flertal olycksoffer, som terrordåd eller kemisk olycka, kan paniksymtom inklusive takypné och kräkningar likna tidiga tecken på cyanidförgiftning. Förekomst av förändrat psykiskt tillstånd (förvirring och desorientering) och/eller pupilldilatation tyder på verklig cyanidförgiftning.

Rökinhalation

Alla offer för rökinhalation är inte nödvändigtvis cyanidförgiftade, men de kan inkomma med brännskador, trauma och exponering för ytterligare giftiga substanser som förvärrar den kliniska bilden. Innan natriumnitrit administreras, bör påverkade personer undersökas med avseende på följande:

- **exponering för brandrök i ett slutet utrymme**
- **sot runt mun, näsa och/eller orofarynx**
- **förändrat psykiskt tillstånd**

I denna situation är hypotoni och/eller laktatkoncentration i plasma ≥ 10 mmol/l (högre än koncentrationen som nämns under tecken och symtom eftersom kolmonoxid bidrar till mjölksyraacidosis) starka tecken på cyanidförgiftning. Om ovanstående tecken föreligger får behandling med natriumnitrit inte fördröjas för att mäta laktatkoncentration i plasma.

Natriumnitrit har associerats med allvarlig hypotoni, methemoglobinemi och dödsfall vid doser som är mindre än två gånger de rekommenderade terapeutiska doserna. När diagnosen cyanidförgiftning är osäker och/eller patienten inte är i livsfara, bör administrering av natriumnitrit ske med särskild försiktighet om patienten har, eller misstänks ha, minskad syreupptagnings- eller kardiovaskulär förmåga (t.ex. rökinhalationsoffer, tidigare diagnostiserad anemi, betydande blodförlust, hjärtproblem eller andningssvårigheter) eller löper större risk att utveckla methemoglobinemi (t.ex. medfödd brist på methemoglobinreduktas).

4.4.1 Hypotoni

Hemodynamik bör övervakas noggrant under och efter administrering av natriumnitrit och infusionshastigheten ska minskas om hypotoni uppträder. Natriumnitrit ska användas med försiktighet om patienten får andra läkemedel som kan sänka blodtrycket.

4.4.2 Methemoglobinemi

När nitriter är närvarande konverteras hemoglobin till methemoglobin som binder cyanid, eftersom cyanid har en högre affinitet till methemoglobin än till cytokromoxidas. Om nivåerna av methemoglobin blir alltför höga ($> 40\%$) upphävs dock motgiftets effekt, eftersom syretransporten till vävnaderna försämras avsevärt.

Natriumnitrit bör användas med försiktighet hos personer med skador till följd av rökinhalation eller kolmonoxidförgiftning, på grund av risk för förvärrad hypoxi orsakad av methemoglobinbildning.

Methemoglobinhaltarna bör övervakas och syre administreras under behandling med natriumnitrit när så är möjligt. Vid administrering av natriumnitrit till människa erhålls varierande methemoglobinkoncentrationer. Methemoglobinhalt med så höga koncentrationer som 58% har rapporterats efter två natriumnitritdoser om 300 mg administrerade till en vuxen person. Natriumnitrit ska användas med försiktighet vid närvaro av andra läkemedel som kan orsaka methemoglobinemi, som exempelvis prokain och nitroprussid.

4.4.3 Anemi

Natriumnitrit ska användas med försiktighet hos vuxna patienter med känd anemi. Vuxna patienter med anemi kommer att bilda mer methemoglobin (procentuellt av totalt hemoglobin) än personer med normal erytrocythalt. Optimalt bör dessa patienter få en natriumnitritdos som är reducerad i proportion till deras syretransporterande förmåga. Tabellen nedan visar en dosregim som en funktion av hemoglobinkoncentration. Dosen kan ökas för att önskad effekt ska nås. En maximal dos på 300 mg (10 ml av en 3% lösning) rekommenderas.

Vuxna patienter: maximal initial dos natriumnitrit baserat på hemoglobinnivå.		
Hemoglobin (g/l)	Maximal initial dos natriumnitrit (mg)	Maximal initial dos 3% natriumnitritlösning (ml)
70	153	5,1
80	174	5,8
90	195	6,5
100	216	7,2
110	237	7,9
120	258	8,6
130	279	9,3
140	300	10

4.4.4 Pediatriska patienter

Nyfödda och spädbarn kan vara mer känsliga än vuxna och äldre barn för svår methemoglobinemi när natriumnitrit administreras. Riktlinjer för reducerad dosering bör följas hos barn med avseende på vikt och hemoglobinkoncentration. Hos barn under 25 kg där anemi misstänks rekommenderas att natriumnitritdosen reduceras i relation till hemoglobinnivån. Tabellen nedan visar en dosregim som en funktion av hemoglobinkoncentration.

Barn under 25 kg: maximal initial dos natriumnitrit baserat på hemoglobinnivå.		
Hemoglobin (g/l)	Maximal initial dos natriumnitrit (mg/kg)	Maximal initial dos 3% natriumnitritlösning (ml/kg)
70	5,8	0,19
80	6,6	0,22
90	7,5	0,25
100	8,8	0,27
110	9,1	0,3
120	10	0,33
130	10,8	0,36
140	11,6	0,39

4.4.5 G6PD-brist

Eftersom patienter med G6PD-brist löper ökad risk för hemolytisk kris vid administrering av natriumnitrit, bör alternativa behandlingsmetoder övervägas för dessa patienter. Patienter med känd eller misstänkt G6PD-brist bör övervakas avseende en akut sänkning av hematokrit. Blodtransfusion kan behövas för patienter med G6PD-brist som får natriumnitrit.

Varje natriumnitritdos om 300 mg innehåller cirka 100 mg natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Möjlig interaktion kan förekomma med hydroxokobalamin. Natriumnitrit ska inte administreras tillsammans med hydroxokobalamin i samma injektionsport.

Natriumnitrit ska användas med försiktighet vid närvaro av andra läkemedel som kan orsaka methemoglobinemi, som exempelvis prokain och nitroprussid. Det ska även användas med försiktighet tillsammans med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Natriumnitrit misstänks orsaka medfödda missbildningar vid användning under graviditet, baserat på erfarenhet hos människa. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Natriumnitrit bör inte användas under graviditet, om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver denna behandling.

Amning

Det är inte känt om natriumnitrit utsöndras i bröstmjolk. Risker för ammade barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med natriumnitrit.

Fertilitet

Adekvata data från användning av natriumnitrit hos djur saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Inga kontrollerade kliniska prövningar har genomförts för att systematiskt utvärdera biverkningsprofilen av natriumnitrit.

Den medicinska litteraturen har rapporterat följande biverkningar i samband med administrering av natriumnitrit. Dessa biverkningar har inte rapporterats i samband med kontrollerade studier eller med konsekventa övervaknings- och rapporteringsmetoder för biverkningar. Därför kan inte frekvensen av dessa biverkningar bedömas.

Organsystem	Biverkning
Hjärtat och blodkärl	Synkope, hypotoni*, takykardi, hjärtklappning, rytmrubbning*
Blodet och lymfsystemet	Methemoglobinemi*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, dimsyn, kramper, förvirring, koma*
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, buksmärta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Takypné, dyspné
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Oro, svettning, berusningskänsla/yrsel, stickningar vid injektionsstället, cyanos, acidosis,
---	--

*Beskrivning av utvalda biverkningar

Svår hypotoni, methemoglobinemi, hjärtrytmrubbningar, koma och dödsfall har rapporterats hos patienter utan livshotande cyanidförgiftning, men som behandlades med injektion av natriumnitrit vid doser som var mindre än två gånger de doser som rekommenderas för behandling av cyanidförgiftning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Stora doser av natriumnitrit orsakar allvarlig hypotoni och toxiska nivåer av methemoglobin som kan leda till kardiovaskulär kollaps.

Administrering av natriumnitrit har rapporterats orsaka eller bidra väsentligt till dödlighet hos vuxna vid perorala doser så låga som 1 g och intravenösa doser så låga som 600 mg. Ett dödsfall som tillskrivs natriumnitrit har rapporterats efter administrering av en vuxendos (300 mg intravenöst följt av en andra dos om 150 mg) till ett barn på 17 månader.

Cyanos kan uppträda vid en methemoglobinhalt på 10-20%. Andra kliniska tecken och symtom på natriumnitrittoxicitet (oro, andnöd, illamående och takykardi) kan uppträda vid methemoglobinhalt så låga som 15%. Allvarligare tecken och symtom, inklusive hjärtrytmrubbningar, cirkulationssvikt och depression av det centrala nervsystemet observeras allt eftersom methemoglobinhaltarna ökar, och nivåer över 70% leder vanligtvis till dödsfall. (Se avsnitt 4.4)

Behandling av överdosering innefattar extra syrgas och stödjande åtgärder, såsom blodtransfusion. Behandling av svår methemoglobinemi med intravenöst metylenblått har beskrivits i den medicinska litteraturen; detta kan emellertid också orsaka frisättning av cyanid som är bunden till methemoglobin. Eftersom hypotoni tycks orsakas främst av en ökning av venös kapacitans, kan åtgärder för att öka det venösa återflödet vara lämpligast vid behandling av hypotoni.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m.

ATC-kod: V03AB08 (natriumnitrit)

Verkningsmekanism

Exponering för en hög dos av cyanid kan leda till döden inom några minuter på grund av hämning av cytochromoxid, vilket resulterar i blockering av celledningen. Specifikt binder cyanid snabbt med cytochrom a3, som är en komponent i cytochrom-c-oxidaskomplexet i mitokondrier. Hämning av cytochrom a3 hindrar cellen från att använda syre och tvingar fram anaerob metabolism, vilket

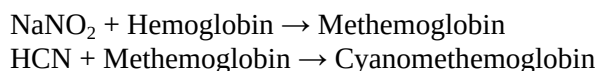
resulterar i laktatproduktion, cellulär hypoxi och metabolisk acidosis. Vid en massiv akut cyanidförgiftning kan toxicitetsmekanismen även involvera andra enzysystem.

Synergieffekterna från behandling av cyanidförgiftning med kombinationen av natriumnitrit och natriumtiosulfat är resultatet av skillnader i deras primära verkningsmekanismer som motgift för cyanidförgiftning.

Farmakodynamiska effekter

Natriumnitrit

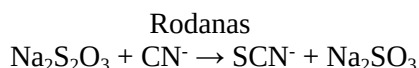
Natriumnitrit tros utöva sin terapeutiska verkan genom att reagera med hemoglobin för att bilda methemoglobin, en oxiderad form av hemoglobin som inte kan transportera syre men som har hög affinitet för cyanid. Cyanid binder hellre till methemoglobin än till cytochrom a₃, och bildar därvid det ofgiftiga cyanomethemoglobinet. Methemoglobin förflyttar cyanid från cytochromoxidas, vilket åter möjliggör aerob metabolism. Den kemiska reaktionen är följande:



Kärlvidgning har också nämnts som åtminstone en del av den terapeutiska effekten av natriumnitrit. Det har föreslagits att natriumnitrit-inducerad methemoglobinemi kan vara mer effektiv mot cyanidförgiftning än jämförbara nivåer av methemoglobinemi som induceras av andra oxidanter. Dessutom verkar natriumnitrit kunna behålla viss effekt även när bildningen av methemoglobin inhiberas av metylenblått.

Natriumtiosulfat

Den primära vägen för endogen cyanidavgiftning sker genom enzymatisk transulfuration till tiocyanat (SCN⁻), som är relativt ofgiftigt och utsöndras lätt i urinen. Natriumtiosulfat tros fungera som en svaveldonator i reaktionen som katalyseras av enzymet rodanas, vilket ökar den endogena avgiftningen av cyanid i följande kemiska reaktion:



Klinisk effekt och säkerhet

Inga kontrollerade kliniska prövningar har genomförts för att systematiskt utvärdera den kliniska effekten och säkerheten av natriumnitrit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Intravenös administrering av natriumnitrit ger en biotillgänglighet på 100%.

Distribution

Efter en 30 minuters intravenös infusion av 290-370 mg natriumnitrit var den rapporterade halveringstiden ungefär 40 minuter.

Metabolism och eliminering

Natriumnitrit är ett starkt oxiderande ämne och reagerar snabbt med hemoglobin för att bilda methemoglobin. Farmakokinetiken hos fri natriumnitrit i människa har inte studerats ingående. Det har rapporterats att ca 40% av natriumnitrit utsöndras oförändrat i urinen, medan resterande 60% metaboliseras till ammoniak och relaterade små molekyler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Kemisk inkompatibilitet har rapporterats mellan natriumnitrit och hydroxokobalamin och dessa läkemedel ska inte ges samtidigt genom samma venösa infart. Ingen kemisk inkompatibilitet har rapporterats mellan natriumtiosulfat och natriumnitrit när dessa ges efter varandra genom samma venösa infart.

6.3 Hållbarhet

5 år

Ur mikrobiologisk synpunkt bör natriumnitritlösningen för injektion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning med Natriumnitrit Hope 30 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller en 10 ml glasflaska för engångsbruk med natriumnitrit 30 mg/ml injektionsvätska (innehållande 300 mg natriumnitrit).

Varje glasflaska har en klorobutylpropp och aluminiumförsegling med plastlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hope Pharmaceuticals, Ltd.
Kyleteologue House, 9 Cherrywood Park
Tallanstown, County Louth
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57228

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-03-18

Datum för förnyat godkännande: 2022-10-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-27