

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natriumtiosulfat Hope 250 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 12,5 g natriumtiosulfat (250 mg/ml).

Hjälpämne med känd effekt:

3,6 g natrium i 50 ml lösning för injektion.

115 mg kalium i 50 ml lösning för injektion.

140 mg borsyra i 50 ml lösning för injektion.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Injektionsvätskan är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Natriumtiosulfat är avsett för sekventiell användning med hydroxokobalamin eller natriumnitrit för behandling av akut cyanidförgiftning som bedöms vara livshotande.

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

Natriumtiosulfat 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

Initial dos: 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).

Alternativt ges en initial dos på 5 g hydroxokobalamin som intravenös infusion under 15 minuter, 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.

Alternativt ges till barn och ungdomar (0-18 år) en initial dos hydroxokobalamin på 70 mg/kg kroppsvikt där total dos inte överskrider 5 g, 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 vuxna och pediatrika patienter med känd anemi rekommenderas att doseringen av natriumnitrit minskas i proportion till hemoglobinkoncentrationen (se produktresumé för natriumnitrit, avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt av natriumtiosulfat hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats, men natriumtiosulfat 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, 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.

Natriumtiosulfat 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 laktatkonzentration 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 laktatkonzentration 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 laktatkonzentration i plasma.

Läkemedelsprodukten natriumtiosulfat kan innehålla spår av föroreningar av natriumsulfit. Förekomsten av spårmängder av sulfiter i denna produkt bör inte avskräcka administrering av läkemedel för behandling i nödsituationer, även om patienten är överkänslig mot sulfiter.

Varje dos 12,5 g natriumtiosulfat innehåller cirka 3,6 g natrium, vilket motsvarar 180% av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag på 2 g natrium för vuxna.

Varje dos 12,5 natriumtiosulfat innehåller också 115 mg kalium och 140 mg borsyra.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data (färre än 300 graviditeter) från användningen av natriumtiosulfat hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Som en säkerhetsåtgärd bör behandling med natriumtiosulfat helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om natriumtiosulfat utsöndras i bröstmjölk. Risker för ammande barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med natriumtiosulfat.

Fertilitet

Adekvata data från användning av natriumtiosulfat 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 natriumtiosulfat.

Den medicinska litteraturen har rapporterat följande biverkningar i samband med administrering av natriumtiosulfat. 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	Frekvens	Biverkning
Hjärt- och blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypotoni
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Huvudvärk, desorientering
Magtarm-kanalen	Ingen känd frekvens	Illamående*, kräkningar*
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Förlängd blödningstid*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Salt smak i munnen, varm känsla över hela kroppen
---	---------------------	--

*Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående, kräkningar

Hos människa har en snabb tillförsel av koncentrerade lösningar eller lösningar som inte är nyss tillredda samt administrering av stora doser av natriumtiosulfat satts i samband med en högre incidens av illamående och kräkningar. Emellertid associerades administrering av 0,045 g natriumtiosulfat per kilo upp till maximalt 15 g i en 10-15% lösning under 10-15 minuter med illamående och kräkningar hos 7 av 26 patienter utan samtidig cyanidförgiftning.

Förlängd blödningstid

I en grupp med 11 personer associerades en enda intravenös infusion av 50 ml 50% natriumtiosulfat med ökning av koagulationstiden, 1-3 dagar efter administrering. Dock observerades inga signifikanta förändringar i andra hematologiska parametrar.

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

Det finns begränsad information om effekterna av stora doser av natriumtiosulfat i människor. Peroral administrering av 3 g natriumtiosulfat om dagen under 1-2 veckor hos människor resulterade i minskningar av arteriell syremättnad i rumsluft till så lågt som 75%, vilket berodde på en högerförskjutning i dissociationskurvan för syre-hemoglobin. Patienterna återgick till utgångsvärde för syremättnad en vecka efter utsättning av natriumtiosulfat. En enda intravenös administrering av 20 ml av 10% natriumtiosulfat påvisade inga förändringar i syremättnad.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m., ATC-kod: V03AB06 (natriumtiosulfat)

Verkningsmekanism

Exponering för en hög dos av cyanid kan leda till döden inom några minuter

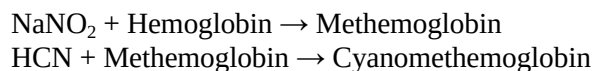
på grund av hämning av cytokromoxidas vilket resulterar i blockering av cellandningen. Specifikt binder cyanid snabbt med cytokrom a3, som är en komponent i cytokrom-c-oxidaskomplexet i mitokondrier. Hämning av cytokrom a3 hindrar cellen från att använda syre och tvingar fram anaerob metabolism, vilket resulterar i laktatproduktion, cellulär hypoxi och metabolisk acidosis. Vid en massiv akut cyanidförgiftning kan toxicitetsmekanismen även involvera andra enzymsystem.

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

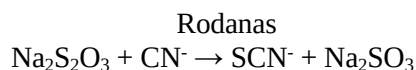
Natriumnitrit tros utöva sin terapeutiska verkan genom att reagera med hemoglobin för att bilda methemoglobin, en oxiderad form av hemoglobin som inte kan transportera syre men som har hög affinitet för cyanid. Cyanid binder hellre till methemoglobin än till cytokrom a3, och bildar därvid det ogiftiga cyanomethemoglobinet. Methemoglobin förflyttar cyanid från cytokromoxidas, 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 ogiftigt 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

Natriumtiosulfat som tas peroralt absorberas inte systemiskt. Intravenös injektion av natriumtiosulfat ger 100% biotillgänglighet.

Distribution

Natriumtiosulfat distribueras snabbt genom extracellulär vätska efter intravenös administrering.

Natriumtiosulfats distributionsvolym är 150 ml/kg.

Metabolism och eliminering

Det mesta av tiosulfatet oxideras till sulfat eller införlivas i endogena svavelföreningar; en liten del utsöndras via njurarna. Ungefär 20-50% av exogent administrerat tiosulfat elimineras oförändrat via njurarna. Efter en intravenös injektion av 1 g natriumtiosulfat i patienter var den rapporterade halveringstiden av tiosulfat i serum ungefär 20 minuter. Men efter en intravenös injektion med en betydligt högre dos av natriumtiosulfat (150 mg/kg, det vill säga 9 g för en kroppsvikt på 60 kg) i normala, friska män, uppgick den rapporterade elimineringshalveringstiden till 182 minuter.

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

Borsyra
Kaliumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid och/eller borsyra för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Kemisk inkompatibilitet har rapporterats mellan natriumtiosulfat 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 natriumtiosulfatlösningen 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.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning med Natriumtiosulfat Hope 250 mg/ml Injektionsvätska, Lösning innehåller en 50 ml

glasflaska för engångsbruk med natriumtiosulfat 250 mg/ml injektionsvätska (innehållande 12,5 g natriumtiosulfat). Varje glasflaska har en klorobutylpropp och aluminiumförsegling med plastlock.

6.6 Särskilda kasseringsanvisningar

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.
Kyletologue House, 9 Cherrywood Park
Tallanstown, County Louth
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57229

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-08-24

Datum för förnyat godkännande: 2022-10-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-27