

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nipruss 60 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull innehåller 60 mg natriumnitroprussiddihydrat motsvarande 53 mg vattenfri natriumnitroprussid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning
Ljusrött hygroskopiskt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nipruss används för:

- Behandling av hypertensiva kriser hos vuxna.
- Kontrollerad intraoperativ hypotension hos vuxna.

Nipruss är inte lämplig för permanent behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Natriumnitroprusside infusioner måste i allmänhet startas med låga doser. Den hypotensiva effekten är omedelbar. Baslinjevärden uppnås snabbt efter infusionens avslutning. I titreringsfasen krävs en exakt titrering med blodtrycksmätningar, vartill varannan minut. Mot slutet av infusionen reduceras infusionshastigheten gradvis.

Infusionen påbörjas med en dos på 0,2 µg natriumnitroprussiddihydrat/kg/min och fördubblas sedan var 3 till 5:e minut tills önskad blodtrycksnivå uppnås. Infusionshastigheten varierar mellan 0,2 och 10 µg natrium nitroprussiddihydrat/kg/min.

För att uppnå kontrollerad hypotension under kirurgiska ingrepp rekommenderas att inte överskrida den totala mängden 1,0 till 1,5 mg natrium nitroprussiddihydrat/kg per patientfall.

Vid infusioner av natriumnitroprusside som administrerats under flera dagar, t.ex. för behandling av hypertensiva kriser, kommer maximala doser, som nämnt ovan, generellt att överskridas.

Vid användning av Nipruss kan en engångsspruta (Perfusor) eller en Infusomat användas. Ytterligare detaljer finns i avsnitt 6.6.

Tabell 1: Doseringstabell för 50 ml sprutpumpar 1,2 mg/ml natriumnitroprussiddihydrat (se avsnitt 6.6)

µg/kg/min natrium- nitroprussid- dihydrat	Infusionshastighet i ml/timme														
	Kroppsvikt (kg)														
	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0
0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
0,8	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0
1,0	1,5	1,8	2,0	2,3	2,5	2,8	3,0	3,3	3,5	3,8	4,0	4,3	4,5	4,8	5,0
1,6	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0	4,4	4,8	5,2	5,6	6,0	6,4	6,8	7,2	7,6	8,0
3,2	4,8	5,6	6,4	7,2	8,0	8,8	9,6	10,4	11,2	12,0	12,8	13,6	14,4	15,2	16,0
5,0	7,5	8,8	10,0	11,3	12,5	13,8	15,0	16,3	17,5	18,8	20,0	21,3	22,5	23,8	25,0
6,4	9,6	11,2	12,8	14,4	16,0	17,6	19,2	20,8	22,4	24,0	25,6	27,2	28,8	30,4	32,0
10,0	15,0	17,5	20,0	22,5	25,0	27,5	30,0	32,5	35,0	37,5	40,0	42,5	45,0	47,5	50,0

Förebyggande av cyanidtoxicitet

För att effektivt förhindra cyanidförgiftning rekommenderas det starkt att man alltid administrerar infusioner med natriumnitroprussiddihydrat med en samtidig kontinuerlig infusion av en natriumtiosulfatlösning via en separat venös tillgång i ett förhållande av ca. 1:10 (natriumnitroprussiddihydrat:natriumtiosulfat) baserat på de aktiva substansernas vikter. När det gäller det praktiska förfarandet, rekommenderas det att man utarbetar natriumtiosulfatlösning 100 mg/ml till en andra perfusorspruta och tillför infusionen med ett volymförhållande på ca. 10:1 (natriumnitroprussiddihydrat:natriumtiosulfat) via en separat venös ingång som anges i tabell 2 nedan. Vid användning av en infusomat för Nipruss bör volymförhållandet vara 50:1 eller 100:1 (se även tabell 2).

Vid misstanke eller observation av cyanidtoxicitet (t.ex. när ingen tiosulfat finns tillgänglig för samtidig administrering), kan hydroxocobalamin och/eller methemoglobin-bildande medel krävas. Respektive säkerhetsinformation för dessa läkemedel måste följas.

Tiocyanat toxicitet

Om Nipruss infunderas under flera dagar (vid höga doser redan inom 24 timmar) måste tiocyanatnivåerna övervakas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och får inte överstiga 6 mg/100 ml. Tiocyanatkoncentrationer på mer än 6 mg/100 ml leder till toxiska symtom som svaghet, kräkningar, yrsel och tinnitus. Vid tiocyanatförgiftning ska infusionen av natriumnitroprussid avbrytas och vid behov, ska tiocyanat avlägsnas från kroppen via dialys.

Tabell 2 (se avsnitt 6.6)

Dosering af Nipruss via			Dosering av natriumthio- sulfat 100 mg/ml
Perfusor i 50 ml	Infusomat i 250 ml	Infusomat i 500 ml	Perfusor
1-10 ml/timme	5-50 ml/timme	10-100 ml/timme	1 ml/timme
11-20 ml/timme	51-100 ml/timme	101-200 ml/timme	2 ml/timme
21-30 ml/timme	101-150 ml/timme	201-300 ml/timme	3 ml/timme
31-40 ml/timme	151-200 ml/timme	301-400 ml/timme	4 ml/timme

Äldre patienter

Äldre patienter kräver oftast lägre doser.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Nipruss för barn och unga har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga. Därför bör Nipruss inte administreras till barn och unga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Om Nipruss infunderas under flera dagar (vid höga doser redan inom 24 timmar) måste tiocyanatnivåerna övervakas, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion och får inte överstiga 6mg/100ml.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom cyanid, som frigörs från natriumnitroprussid, huvudsakligen metaboliseras av leverenzymmer, kan den ackumuleras hos patienter med svår leverinsufficiens. Nipruss ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion, och dosistitrering måste göras med försiktighet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tecken på cyanidtoxicitet övervakas mer noggrant (se avsnitt 4.8). Om nödvändigt, ska administrering av natriumnitroprussid minskas gradvis eller avbrytas och instruktionerna för behandling av cyanidtoxicitet måste följas.

Administreringssätt

Intravenös användning

Infusionen av Nipruss sker intravenöst via en sprutpump (se tabell 1) eller Infusomat. Bland annat är administreringstiden baserad på den totala dosen - se därför information i avsnitt 4.4 och 4.9.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Skydd mot ljus kan uppnås med hjälp av färgade sprutor och rör. Infusionslösningen är ljusgul. Kraftigt färgad lösning för infusion, får inte användas. Ytterligare läkemedel får inte tillsättas i den färdiga lösningen för infusion. Det säkraste sättet att administrera infusionslösningen är via en separat venkateter för att förhindra ansamling av aktiva substanser i rörsystemet eller i perifera vener.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen.
- kompensatorisk hypertoni, orsakad av t.ex. coarctatio aortae (aortakoarktation) eller arteriovenös shunt
- Leber Optic Atrophy (LHON)
- tobak amblyopi
- vitamin B₁₂ brist
- metabol acidosis
- hypotyreos
- intrapulmonal arteriovenös shunts.

4.4 Varningar och försiktighet

För patienter som tidigare har tagit PDE 5-hämmare, bör användning av Nipruss endast ske vid strikt risk/nytta-övervägande. För PDE 5-hämmare kan en signifikant intensifiering av den hypotensiva effekten av Nipruss uppstå, om natriumnitroprussid ges sildenafil eller vardenafil i 24 timmar efter dos eller 48 timmar efter dos tadalafil, beroende på halveringstiden för PDE 5-hämmare. I detta fall krävs särskilt noggrann dositering av Nipruss.

Särskilt noggrann medicinsk övervakning är nödvändig vid sjukdomstillfällen förknippade med ökat intrakraniellt tryck.

Under infusionen av Nipruss krävs kontinuerlig EKG övervakning och där det är relevant, av de viktigaste hämodynamiska parametrarna.. Under kirurgiska förhållanden är det bästa sättet att mäta blodtrycket, direkt via en arteriell kanyl. Vid infusioner som administreras under flera dagar, är blodtrycksmätningar med icke-invasiv teknik tillräcklig.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Om Nipruss infunderas under flera dagar (vid höga doser redan inom 24 timmar) måste tiocyanatnivåerna övervakas, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion och får inte överstiga 6mg/100ml.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom cyanid, som frigörs från natriumnitroprussid, huvudsakligen metaboliseras av leverenzymmer, kan den ackumuleras hos patienter med svår leverinsufficiens. Nipruss ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion, och dosistitrering måste göras med försiktighet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tecken på cyanidtoxicitet övervakas mer noggrant (se avsnitt 4.8). Om nödvändigt, ska administrering av natriumnitroprussid minskas gradvis eller avbrytas och instruktionerna för behandling av cyanidtoxicitet måste följas.

Cyanidtoxicitet

För att effektivt förhindra cyanidförgiftning (på grund av möjligheten till en otillräcklig avgiftningskapacitet i kroppen) se rekommendationerna i avsnitt 4.2. För symtom på cyanidtoxicitet, se avsnitt 4.8.

Natriumtiocyanat toxicitet

För att hantera natriumtiocyanat toxicitet, se rekommendationerna i avsnitt 4.2. För symtom på natriumtiocyanat toxicitet, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den blodtrycksänkande effekten av Nipruss kan ökas genom samtidig administrering av

- vasodilaterare
- blodtryckssänkande läkemedel
- blodtryckssänkande för behandling av lungarteriell hypertoni
- lugnande medel och
- bedövningsmedel (anestesi)

Detta gäller särskilt patienter som tidigare har tagit PDE 5-hämmare (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Eftersom tillräckliga erfarenheter av administrering av natriumnitroprussid under graviditet och amningsperiod inte är tillgängliga, bör natriumnitroprussid inte användas under dessa perioder (endast efter strikt medicinsk indikation).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Under administrering av natriumnitroprussid kan följande biverkningar observeras enligt systemorganklass och deras frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1.000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10.000$)

Okänd (kan inte uppskattas från tillgängliga data).

Blod- och lymfsystemstörningar

Okänd: Ljusrött venöst blod

Metabolism och näringsstörningar

Okänd: Metabolisk acidosis, förhöjt laktat, nedsatt aptit, hypotyreos

Psykiska störningar

Okänd: Psykos

Störningar i nervsystemet

Okänd: Huvudvärk, yrsel, sömnstörningar, nervositet, tinnitus, mios, hyperreflexi, förvirring, hallucinationer, kramper, förlamning, koma

Hjärtstörningar

Okänd: Takykardi, hjärtarytmi, palpitationer

Kärlsjukdomar

Okänd: Svår hypotoni, rebound effekter

Andnings-, thorax- och mediastinala sjukdomar

Okänd: Hypoventilering minskad syreupptagning, andningsförlamning

Gastrointestinala störningar

Okänd: Kräkningar, illamående, diarré, inkontinens

Allmänna störningar och symtom vid administrationsställe

Okänd: Svaghet, otillräcklig sänkning av blodtrycket, takyfyxi och tolerans (mer sannolikt hos yngre patienter än hos äldre); reaktioner på infusionsstället (t.ex. smärta, rodnad i huden, klåda)

Skador, förgiftningar och processuella komplikationer

Okänd: Cyanidförgiftning, tiocyanatförgiftning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Otillräcklig blodtryckssänkning och förekomsten av takyfyxi och/eller tolerans är att vänta hos yngre snarare än äldre patienter med hypertoni.

Symtom cyanidförgiftning

Cyanid toxicitet kan visa sig som ljusrött venöst blod, hypoventilering, ökat laktat, minskad syreupptagning, hjärtklappning, hjärtarytmier, huvudvärk, metabolisk acidosis, koma, respiratorisk förlamning och kramper. Dödsfall har rapporterats.

Sådana tecken på toxicitet kan uppstå om dosen på 0,05 mg CN⁻/kg/min, vilket motsvarar människokroppens avgiftningsförmåga, överskrids utan samtidig administrering av tiosulfat.

Cyanidförgiftning kan undvikas helt genom att samtidigt administrera en tiosulfatinfusion vid ett molförhållande på 5:1 (tiosulfat:natriumnitroprussid).

Symtom på tiocyanatförgiftning

Cyanid tillsammans med tiosulfat metaboliseras till tiocyanat, vilket är ungefär 100 gånger mindre giftigt jämfört med cyanid. Symtom på tiocyanatotoxicitet som kan uppstå vid överdosering – tidigare hos patienter med nedsatt njurfunktion än hos friska patienter – inkluderar: yrsel, huvudvärk, nedsatt aptit, sömnstörningar, nervositet, hypotyreos, diarré, kräkningar, inkontinens, psykos, förlamning och koma. Mycket höga serumkoncentrationer kan leda till dödsfall.

Symptomen på tiocyanatförgiftning kan också undvikas när doseringsinstruktionerna följs.

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, se detaljer nedan.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid akut hjärtinfarkt, kan en överdriven reduktion av aortatrycket öka risken för en minskning av diastolisk koronarperfusion. Vid akut hjärtsvikt med minskat fyllnadstryck kan hjärtminutvolymen fortsätta att sjunka.

Tackfylaxi och reboundfenomen är möjliga.

Cyanidförgiftning kan förekomma under behandlingen med Nipruss. Detta beror på behandlingens längd och på dosnivån. Korttidsbehandling med 2,5 µg/kg/min är säker. Däremot kan 5 µg/kg/min efter 10 timmar, 10 µg/kg/min efter 4 timmar och 20 µg/kg/min efter så tidigt som 1,5 timmar leda till livshotande cyanidnivåer.

Terapeutiska motåtgärder inkluderar att minska infusionsdosen eller administrera ett motgift.

Vid cyanidförgiftning rekommenderas 4-dimetyl-aminofenolhydroklorid (4-DMAP) 3 till 4 mg/kg IV (producerar methaemoglobin) som ett kortverkande motgift. Detta följs av en infusion av natriumtiosulfat, 50 till 100 mg/kg BW.

Vid tiocyanatförgiftning ska infusionen med natriumnitroprussiddihydrat avbrytas och vid behov bör tiocyanat avlägsnas från kroppen via dialys.

För ytterligare information, se även avsnitten 4.2 och 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: blodtryckssänkande, medel som verkar på glatt muskulatur i arteriolar, ATC-kod: C02DD01

Handlingsmekanism

Natriumnitroprussid har en dilaterande effekt på musklerna i prekappilära arterioler och på venösa kapacitanskärl. Den dämpande effekten på vener och artärer är ungefär densamma. Venodilation orsakar venös sammanbindning med en minskning av hjärtats förspänning och en minskning av ökat fyllnadstryck. Arteriolar dilatation leder till en minskning av blodtrycket, en minskning av perifer arteriell resistens och en minskning på efterbelastningen av hjärtat. Natriumnitroprussid leder till utvidgande av de stora kranskärlen.

Glatta muskler med en övervägande fastisk aktivitet – såsom tolvfingertarmen och livmodern – är inte särskilt känsliga för effekten av natriumnitroprussid.

Den blodtryckssänkande effekten kännetecknas av en ovanligt brant dos-responskurva. I ett friskt hjärta förblir hjärtminutvolymen praktiskt taget oförändrad. Hos patienter med hjärtinsufficiens ökar den signifikant beroende på den initiala situationen.

Natriumnitroprussid orsakar reflekterande stimulering av det sympatiska nervsystemet med takykardi och stimulering av reninsekretion, särskilt i alert tillstånd.

Natriumnitroprussid inhiberar trombocyttaggregation utlöst *in vitro* av kollagen, ADP och adrenalin och minskar antalet cirkulerande trombocyttaggregat *in vivo*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Natriumnitroprussid administreras endast genom intravenös infusion och är därmed 100% biotillgängligt.

Distribution

På grund av den mycket korta livslängden på natriumnitroprussid är proteinbindning och distribution inte kända. Det finns ingen ackumulering av ämnet i specifika vävnader (t.ex. kärlväggarna).

Biotillgänglighet

Natriumnitroprussid metaboliseras snabbt till cyanid, 30 till 50% detekteras i blodet, resten i vävnaderna. Cyanid binder delvis till hemoglobin. Cyanid omvandlas till tiocyanat med hjälp av svaveldonatorer, först och främst tiosulfat. Tillgängligheten på substrat som innehåller svavel är den hastighetsbegränsande faktorn.

Eliminering

För tiosulfat är den optimala substratkoncentrationen cirka 3 mol tiosulfat per 1 mol cyanid. Omvandlingsgraden av cyanid till tiocyanat hos människor är cirka 0,05 mg CN⁻/kg/min. Högre doser natriumnitroprussid leder till en kumulation i serumkoncentrationen av tiocyanat, eftersom denna metabolit bildas snabbare än den utsöndras från njurarna. Tiocyanat-clearance är 2,2 ml/kg/min hos patienter med normal njurfunktion och är lägre hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter enstaka intravenös dosering är LD₅₀ 9 mg/kg hos råttor och 1,8 mg/kg hos kaniner.

Toxiciteten kännetecknas av cyanideffekten och blodtryckssänkningen, och därför ska instruktionerna i avsnitt 4.2 och 4.4 måste följas noggrant.

Baserat på särskilda undersökningar av råttor och kaniner påvisade inga tecken på teratogen-effekt, inklusive maternella toxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Ampuller i yttterkartongen: 5 år

Kemisk och fysisk stabilitet under användning av infusionslösning har påvisats i 16 timmar vid 25°C i skydd från ljus (vid användning av perfusorspruta, med ljusskydd).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstider och förhållanden under användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning/utspädning har skett under kontrollerade och validerade förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturförhållanden.

Skydda lösningen för infusion från ljus med hjälp av färgade sprutor och rör.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade glasampuller. Förpackningsstorlek: 5 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösning för infusion

Pulvret för infusionslösning (innehållet av den bruna ampullen motsvarar 60 mg natriumntroprussidihydrat) upplöses i vatten för injektionsvätskor eller i en 5% glukoslösning. **Denna koncentrerade lösning har en rödbrun färg och får aldrig injiceras direkt.** Endast 5% glukoslösning får användas för ytterligare utspädning. Infusionslösningen som innehåller natriumntroprussid måste beredas omedelbart före administrering.

Ampullen är redan tandad under den vita pricken. Det är alltså inte nödvändigt att såga ampullen. Bryt upp ampullen som vanligt.

Den färdiga infusionslösningen är ljuskänslig, se avsnitt 6.3. Skydd mot ljus kan uppnås med hjälp av färgade sprutor och rör.

Pumpspruta (se även doseringstabell tabell 1 i avsnitt 4.2)

Vid användning av en perfusor dras först 50 ml av 5 % glukoslösning in i en 50 ml perfusorspruta. Nipruss-ampullen öppnas och fylls upp till cirka tre fjärdedelar av volymen med glukoslösning från perfusorsprutan. När pulvret är upplöst dras den koncentrerade lösningen in i perfusorsprutan. För att förhindra överdosering måste sprutans innehåll blandas homogen genom skakning.

Infusomat (se även tabell 2 i avsnitt 4.2)

Vid användning av en infusomat injiceras innehållet i en ampull, efter upplösning i vatten för injektioner eller i 5% glukoslösning, i 250 eller 500 ml 5% glukoslösning. För kontrollerad intraoperativ hypotension rekommenderas utspädning i 250 ml. Konverteringen av doseringen beskrivs i doseringstabellen (tabell 1). De infusionshastigheter som anges i Tabell 1 i ml per timme multipliceras med en faktor på 5 vid spädning i 250 ml glukoslösning och med en faktor 10 vid spädning i 500 ml. För att förhindra en hög vätskebelastning är perfusorn den föredragna metoden för långvariga infusioner.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Øresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58061

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-10-15
Datum för förnyat godkännande: 2025-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-31