

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paparuxan 50 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 25 mg natriumnitroprussiddihydrat.

En injektionsflaska på 2 ml innehåller 50 mg natriumnitroprussiddihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar och rödbrun lösning

Lösningens pH är 5,0–8,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paparuxan används för:

- behandling av hypertensiva kriser hos vuxna
- kontrollerad intraoperativ hypotoni hos vuxna.

Paparuxan är inte lämpligt för långvarig behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Paparuxan är en koncentrerad vattenhaltig lösning (50 mg/2 ml) som måste spädas med 5 % glukoslösning (50 mg/ml) före administrering. Den slutliga koncentrationen av spätt Paparuxan (100 och 200 mikrogram/ml) kan skilja sig från den slutliga koncentrationen av andra beredda läkemedel på marknaden, vilket beror på olika mängder av natriumnitroprussid per enhet. Den administrerade dosen är dock densamma när infusionshastigheterna som rekommenderas för Paparuxan i tabell 1 följs. Volymförhållanden mellan natriumnitroprussid och natriumtiosulfatlösning som anges i avsnittet ”Förebyggande av cyanidtoxicitet” och i tabell 1 ska användas.

Dosering

Infusioner med natriumnitroprussid måste i allmänhet startas med låga doser. Den hypotensiva effekten är omedelbar. Baslinjenivåer uppnås snabbt efter infusionens slut. I titreringsfasen krävs en exakt titrering med blodtrycksmätningar varje till varannan minut. Mot slutet av infusionen minskar infusionshastigheten gradvis.

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

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

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

Vid användning av Paparuxan kan en Infusomat användas. Ytterligare detaljer finns i avsnitt 6.6.

Förebyggande av cyanidtoxicitet

För att effektivt förhindra cyanidförgiftning rekommenderas det starkt att man alltid administrerar infusioner med natriumnitroprussid med en samtidig kontinuerlig infusion av en natriumtiosulfatlösning via en separat venös infart i ett förhållande på cirka 1 : 10 (natriumnitroprussiddihydrat:natriumtiosulfat) baserat på de aktiva substansernas **vikter**.

När det gäller det praktiska förfarandet rekommenderas det att man drar upp natriumtiosulfatlösning 100 mg/ml i en andra Perfusor-spruta och infunderar den med ett **volymförhållande** på cirka 12 : 1 (natriumnitroprussiddihydrat:natriumtiosulfat) via en separat venös infart enligt tabell 1 nedan.

Vid användning av en Infusomat för Paparuxan bör volymförhållandet vara 60 : 1 eller 120 : 1 (se även tabell 1).

Vid misstanke eller observation av cyanidtoxicitet (t.ex. när ingen tiosulfat finns tillgänglig för samtidig administrering) kan hydroxokobalamin och/eller methemoglobinbildande medel krävas som motgift. Respektive säkerhetsinformation för dessa läkemedel måste följas.

Tiocyanattoxicitet

Om Paparuxan infunderas under flera dagar (vid höga doser redan inom 24 timmar) måste tiocyanatnivåerna övervakas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och får inte överskrida 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 tiocyanat ska avlägsnas från kroppen via dialys vid behov.

Tabell 1 (se avsnitt 6.6)

Dosering av Paparuxan via		Dosering natriumtiosulfat 100 mg/ml
Infusomat i 250 ml	Infusomat i 500 ml	Perfusor
6–60 ml/timme	12–120 ml/timme	1 ml/timme
61–120 ml/timme	121–240 ml/timme	2 ml/timme
121–180 ml/timme	241–360 ml/timme	3 ml/timme
181–240 ml/timme	361–480 ml/timme	4 ml/timme

Äldre patienter

Äldre patienter kräver ofta lägre doser.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Paparuxan för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Därför bör Paparuxan inte administreras till barn och ungdomar.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom cyanid, som frigörs från natriumnitroprussid, huvudsakligen metaboliseras av leverenzymmer kan den ansamlas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Paparuxan ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och dositering måste göras med försiktighet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tecken på cyanidtoxicitet övervakas mer noggrant (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Om nödvändigt ska administrering av natriumnitroprussid minskas gradvis eller avbrytas och anvisningarna för behandling av cyanidtoxicitet måste följas.

Administreringsätt

För infusion.

Infusionen av Paparuxan sker intravenöst via en 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 klar och rödbrun. Kraftigt färgad infusionslösningen får inte användas. Ytterligare läkemedel får inte tillsättas i den bruksfärdiga infusionslösningen. 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 och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen
- Kompensatorisk hypertoni orsakad av t.ex. aortakoarktation eller arteriovenös shunt
- Lebers hereditära optikusneuropati
- Tobakamblyopi
- Vitamin B₁₂-brist
- Metabol acidosis
- Hypotyreo
- Intrapulmonell arteriovenös shunt

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Under infusionen av Paparuxan krävs kontinuerlig EKG-övervakning och, där det är relevant, av de viktigaste hemodynamiska 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 tillräckliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom cyanid, som frigörs från natriumnitroprussid, huvudsakligen metaboliseras av leverenzym kan den ansamlas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Paparuxan ska därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och dositering måste göras med försiktighet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tecken på cyanidtoxicitet övervakas mer noggrant (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Om nödvändigt ska administrering av natriumnitroprussid minskas gradvis eller avbrytas och anvisningarna för behandling av cyanidtoxicitet måste följas.

Cyanidtoxicitet

För att effektivt förhindra cyanidförgiftning (på grund av risken för en otillräcklig avgiftningsförmåga i kroppen), se rekommendationer i avsnitt 4.2. För symtom på cyanidtoxicitet, se avsnitt 4.8.

Natriumtiocyanattoxicitet

För att hantera natriumtiocyanattoxicitet, se rekommendationer i avsnitt 4.2. För symtom på natriumtiocyanattoxicitet, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den blodtryckssänkande effekten av Paparuxan kan ökas genom samtidig administrering av:

- kärlvidgande läkemedel
- blodtryckssänkande läkemedel
- blodtryckssänkande läkemedel för behandling av lungarteriell hypertoni
- sedativa läkemedel och
- anestetika.

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 klassificering av organsystem och deras frekvens:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Ljusrött venöst blod

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Metabol acidosis, förhöjt laktat, nedsatt aptit, hypotyreos

Psykiatriska tillstånd

Ingen känd frekvens: Psykos

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel, sömnstörningar, nervositet, tinnitus, mios, hyperreflexi, förvirring, hallucinationer, kramper, paralys, koma

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Takykardi, hjärtarytmi, palpitationer

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Svår hypotoni, rebound-effekt

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: Hypoventilering, minskad syreupptagning, andningsparalys

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Illamående, kräkningar, diarré, inkontinens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Svaghet, otillräcklig sänkning av blodtrycket, takyfylaxi och tolerans (mer sannolikt hos yngre patienter än hos äldre), reaktioner på infusionsställe (t.ex. smärta, rodnad i huden, klåda)

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens: Cyanidförgiftning, tiocyanatförgiftning

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Symtom på cyanidförgiftning

Cyanidtoxicitet kan visa sig som ljusrött venöst blod, hypoventilering, ökat laktat, minskad syreupptagning, palpitationer, hjärtarytmier, huvudvärk, metabol acidosis, koma, andningsparalys 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 tiocyanattoxicitet 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, paralys och koma. Mycket höga serumkoncentrationer kan leda till dödsfall.

Symtom på tiocyanatförgiftning kan också undvikas när doseringsanvisningarna 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Takyfylaxi och rebound-fenomen är möjliga.

Cyanidförgiftning kan förekomma under behandling med Paparuxan. Detta beror på behandlingens längd och på dosnivån. Kortvarig behandling 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 i.v. (producerar methemoglobin) som ett kortverkande motgift. Detta följs av en infusion av natriumtiosulfat, 50 till 100 mg/kg kroppsvikt.

Vid tiocyanatförgiftning ska infusionen av natriumnitroprussid avbrytas och tiocyanat ska avlägsnas från kroppen via dialys vid behov.

Mer information finns även i avsnitt 4.2 och 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, medel som påverkar glatt muskulatur i perifera kärl, ATC-kod: C02DD01

Verkningsmekanism

Natriumnitroprussid har en dilaterande effekt på musklerna i prekapillära arterioler och på venösa kapacitanskärl. Den dämpande effekten på vener och artärer är ungefär densamma. Venös dilatation orsakar venös ansamling av blod med en minskning av hjärtats "preload" och en minskning av ökat fyllnadstryck. Arteriell dilatation leder till en minskning av blodtrycket, en minskning av perifer arteriell resistens och en minskning av hjärtats "afterload". Natriumnitroprussid leder till dilatation av de större kranskärlen.

Glatta muskler med en övervägande fasisk 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 reflektorisk stimulering av det sympatiska nervsystemet med takykardi och stimulering av reninsekretion, särskilt i alert tillstånd.

Natriumnitroprussid hämmar trombocyttaggregation utlöst *in vitro* av kollagen, ADP och adrenalin och minskar antalet cirkulerande trombocyttagregat *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 av natriumnitroprussid är proteinbindning och distribution inte kända. Det föreligger ingen ansamling av substansen i specifika vävnader (t.ex. kärlväggar).

Metabolism

Natriumnitroprussid metaboliseras snabbt till cyanid, 30 till 50 % detekteras i blodet och resten i vävnader. 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. Omvandlingshastigheten av cyanid till tiocyanat hos människor är cirka 0,05 mg CN⁻/kg/min. Högre doser av natriumnitroprussid leder till en kumulering av serumkoncentrationen av tiocyanat eftersom denna metabolit bildas snabbare än den utsöndras från njurarna. Clearance av tiocyanat 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 måste anvisningarna i avsnitt 4.2 och 4.4 följas noggrant.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor i den ursprungliga förpackningen: 3 år

Produkten ska användas omedelbart efter öppnande.

Paparuxan kan spädas med 5 % glukoslösning (50 mg/ml) till en slutlig koncentration på 100 mikrogram/ml eller 200 mikrogram/ml.

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats efter spädning med 5 % glukoslösning (50 mg/ml) till koncentrationer på 100 mikrogram/ml och 200 mikrogram/ml i 36 timmar vid 25 °C och vid 5 °C (i kylskåp) såvida det skyddas från ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/rekonstitution/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade injektionsflaskor av glas med mörkgrå propp och mörkgrön avdragbar försegling. Förpackningsstorlek: 1 eller 5 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen i injektionsflaskorna är rödbrun före spädning och får aldrig injiceras direkt. Vidare spädning utförs uteslutande med 5 % glukoslösning (50 mg/ml). Infusionsvätska, lösning som innehåller natriumnitroprussid måste beredas omedelbart före administrering.

Den bruksfärdiga infusionsvätskan, lösning är ljuskänslig, se avsnitt 6.3. Skydd mot ljus kan uppnås med hjälp av färgade sprutor och rör. Infusionspåsar ska skyddas med ett ljusskyddande hölje.

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott som möjliggör att minst 2,0 ml av Paparuxan kan tas ut med en spruta. Därför ska det inte antas att injektionsflaskorna innehåller exakt 2,0 ml vid spädning (se nedan). I stället ska 2,0 ml mätas upp med en spruta.

Infusomat (se även tabell 1 i avsnitt 4.2)

Vid användning av en Infusomat injiceras 2,0 ml lösning från en injektionsflaska av Paparuxan i 250 ml eller 500 ml av 5 % glukoslösning (50 mg/ml). För kontrollerad intraoperativ hypotoni rekommenderas spädning i 250 ml. Omvandlingen 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 med 250 ml glukoslösning och med en faktor på 10 vid spädning med 500 ml. För att förhindra en hög vätskebelastning är Perfusor den föredragna metoden för långvariga infusioner.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68284

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-09-30
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-09-30