

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nipruss 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli sisältää 60 mg natriumnitroprussididihydraattia, joka vastaa 53 mg vedetöntä natriumnitroprussidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Vaaleanpunainen hygroskooppinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nipruss on tarkoitettu:

- Hypertensiivisten kriisien hoitoon aikuisille
- Kontrolloidun hypotension ylläpitoon intraoperatiivisesti.

Nipruss ei sovellu pitkäaikaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Natriumnitroprussidi-infuusio tulee aloittaa yleensä pienellä annoksella. Hypotensiivinen vaikutus alkaa välittömästi. Edeltänyt taso saavutetaan nopeasti infuusion päätyttyä. Titrausvaiheessa tarvitaan tarkkuutta ja verenpainemittauksia tulee tehdä 1–2 minuutin välein. Infuusiota lopetettaessa infuusionopeutta vähennetään asteittain.

Infuusio aloitetaan nopeudella 0,2 mikrog natriumnitroprussididihydraattia/kg/min, minkä jälkeen nopeutta kaksinkertaistetaan 3–5 minuutin välein, kunnes haluttu verenpainetaso saavutetaan. Infuusionopeus vaihtelee välillä 0,2–10 mikrog natriumnitroprussididihydraattia/kg/min.

Kontrolloidun hypotension ylläpidossa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä suosituksena on, ettei ylitetä kokonaismäärää 1,0–1,5 mg natriumnitroprussididihydraattia/kg potilaskohtaisesti.

Jos natriumnitroprussidi-infuusiota annetaan usean vuorokauden ajan esim. hypertensiivisen kriisin hoidossa, yllä mainitut enimmäisannokset yleensä ylittyvät.

Niprussin antoon voidaan käyttää ruiskupumppua (perfuusoria) tai infusomaattia. Lisätietoja annetaan kohdassa 6.6.

Taulukko 1: Annostelutaulukko: 50 ml:n ruiskupumppu (perfuusori) ja 1,2 mg/ml natriumnitroprussididihydraattia (ks. kohta 6.6)

mikrog/kg/min Natrium-nitroprussidi dihydraatti	Infuusionopeus [ml/h]														
	Kehon paino [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

Syanidin toksisuuden ennaltaehkäisy

Syanidimyrkytyksen ennaltaehkäisemiseksi on vahvasti suositeltavaa, että natriumnitroprussidi-infuusion yhteydessä annostellaan samanaikaisesti natriumtiosulfaattia erillisen laskimoyhteyden kautta suhteessa, joka on noin 1 : 10 (natriumnitroprussididihydraatti/natriumtiosulfaatti) perustuen vaikuttavien ainesosien **painoille**. Käytännössä suosituksena on ottaa natriumtiosulfaattiliuosta 100 mg/ml toiseen perfuusoriuiskuun ja infusoida se **tilavuussuhteella**, joka on noin 10 : 1 (natriumnitroprussididihydraatti : natriumtiosulfaatti) erillisen laskimoyhteyden kautta alla olevassa taulukossa 2 kuvatulla tavalla. Kun Niprussin antoon käytetään infusomaattia, tilavuussuhteen tulisi olla 50 : 1 tai 100 : 1 (ks. myös taulukko 2).

Epäilyssä tai havaitussa syanidimyrkytyksessä (esim. kun tiosulfaattia ei ole saatavilla yhdessä annosteltavaksi) voidaan tarvita vasta-aineena hydroksikobolamiinia ja/tai methemoglobiinia muodostavia ainesosia. Näiden lääkkeiden vastaavia turvallisuustietoja tulee noudattaa.

Tiosyanaatin toksisuus

Jos Niprussia infusoidaan useiden vuorokausien ajan (ja annokset ovat suuria jo 24 tunnin aikana), erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tiosyanaattipitoisuuksia tulee seurata tarkoin. Tiosyanaattitaso ei saa ylittää pitoisuutta 6 mg/100 ml. Jos tiosyanaattipitoisuus on yli 6 mg/100 ml, seurauksena on myrkytysoireita, kuten heikkous, oksentelu, huimaus ja korvien soiminen. Tiosyanaattimyrkytyksen ilmetessä natriumnitroprussidi-infuusio tulee keskeyttää ja tiosyanaatti tulee tarvittaessa poistaa kehosta dialyysin avulla.

Taulukko 2 (ks. kohta 6.6)

Niprussin antotapa			Annos natriumtiosulfaatti 100 mg/ml
Perfuusori 50 mg	Infusomaatti 250 ml:ssa	Infusomaatti 500 ml:ssa	Perfuusori
1-10 ml/h	5-50 ml/h	10-100 ml/h	1 ml/h
11-20 ml/h	51-100 ml/h	101-200 ml/h	2 ml/h
21-30 ml/h	101-150 ml/h	201-300 ml/h	3 ml/h
31-40 ml/h	151-200 ml/h	301-400 ml/h	4 ml/h

Läkkäät potilaat

lääkkäiden potilaiden kohdalla annosta tulee usein laskea.

Pediatriset potilaat

Niprussin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Siksi Nipruss-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos natriumnitroprussidia infusoidaan useiden vuorokausien ajan (ja annokset ovat suuria jo 24 tunnin aikana), erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tiosityanaattitasoja tulee seurata tarkoin. Tiosyanaattitaso ei saa ylittää pitoisuutta 6 mg/100 ml

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Natriumnitroprussidista vapautuva syanidi metaboloituu pääosin maksaentsyymien välityksellä, joten se voi kumuloitua elimistöön potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi Niprussia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja annos on titrattava huolellisesti. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, viitteitä syanidin toksisuudesta on seurattava vielä huolellisemmin (katso valmisteyhteenvedon kappale 4.8). Jos tarpeen, natriumnitroprussidin annosta on pienennettävä asteittain tai keskeytettävä anto ja on noudatettava syanidimyrkyksestä annettuja hoito-ohjeita.

Antotapa

Laskimoon.

Niprussia annetaan suonensisäisesti ruiskupumpun eli perfuusorin (katso taulukko 1) tai infusomaatin avulla. Käytön kesto perustuu mm. kokonaisannokseen – katso lisätietoja kohdista 4.4 ja 4.9.

Varoimenpiteet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista

Valmiste voidaan suojata valolta käyttämällä värillisiä ruiskuja ja letkuja. Infuusioliuos on väriltään vaaleankeltaista. Voimakkaan värisiä infuusioliuoksia ei pidä käyttää. Muita lääkkeitä ei pidä lisätä valmiiseen infuusioliuokseen. Turvallisin tapa antaa infuusioliuosta on käyttää erillistä laskimoyhteyttä, jotta voidaan estää vaikuttavien ainesosien kertyminen letkujärjestelmään tai perifeerisiin laskimoihin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.
- Kompensatorinen hypertensio esim. aortan supistumisen vuoksi (aortic isthmus stenosis) tai valtimo- ja laskimoverisuonten välinen oikovirtaus.
- Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma.
- Tupakan aiheuttama amblyopia.
- B12-vitamiinin puutostila.
- Metabolinen asidoosi.
- Hypotyreoosi.
- Intrapulmonaariset arteriovenoosiset oikovirtauskanavat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos kyseessä ovat potilas, joka on aiemmin ottanut PDE5-estäjiä, Niprussia tulee käyttää vain tiukan riski-/hyötyarvion jälkeen. PDE5-estäjien kanssa Niprussin hypotensiivinen vaikutus voi voimistua merkittävästi, mikäli natriumnitroprussidia annostellaan 24 tunnin aikana sildenafilin tai vardenafiliin annostuksen jälkeen tai 48 tunnin aikana tadalafilin annostelun jälkeen. Aika määräytyy PDE5-estäjän puoliintumisajan perusteella. Tässä tapauksessa tarvitaan erittäin tarkkaa Niprussin annoksen titrausta.

Jos potilaalla on sairaus, johon liittyy kasvanut kallonsisäinen paine, tarvitaan annostelun yhteydessä erityisen tarkkaa valvontaa.

Nipruss-infuusion aikana pitää seurata jatkuvasti EKG:tä sekä tärkeimpiä hemodynaamisia parametrejä. Kirurgisissa olosuhteissa paras tapa mitata verenpaine on suoraan arteriakanyylista. Jos infuusiota annostellaan usean vuorokauden ajan, ei-invasiivisella menetelmällä tehdyt verenpainemittaukset riittävät.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos natriumnitroprussidia infusoidaan useiden vuorokausien ajan (ja annokset ovat suuria jo 24 tunnin sisällä), erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tiosityanaattitasoja tulee seurata tarkoin. Tiosyanaattitaso ei saa ylittää pitoisuutta 6 mg/100 ml.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Natriumnitroprussidista vapautuva syanidi metaboloituu pääosin maksan entsyymien välityksellä, joten se voi kumuloitua elimistöön potilailla, joilla on vaikea maksasairaus. Siksi Niprussia on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ja annos on titrattava huolellisesti. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, syanidin viitteitä toksisuudesta on seurattava vielä huolellisemmin (katso valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Jos tarpeen, natriumnitroprussidin annosta on pienennettävä asteittain tai keskeytettävä anto ja noudatettava syanidimyrkytyksestä annettuja hoito-ohjeita.

Syanidin toksisuus

Syanidimyrkytyksen tehokasta ennaltaehkäisyä varten (johtuen kehon riittämättömästä detoksifikaatiokyvystä) katso suosituksia kohdasta 4.2. Syanidimyrkytyksen oireisiin voi tutustua kohdassa 4.8.

Natriumtiosyanaatin toksisuus

Suosituksia natriumtiosyanaatin toksisuuden hallintaan löytyy kohdasta 4.2. Natriumtiosyanaattimyrkytyksen oireet löytyvät kohdasta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos seuraavia lääkkeitä annostellaan samanaikaisesti Niprussin kanssa, sen verenpainetta laskeva vaikutus saattaa voimistua:

- verisuonia laajentavat lääkeaineet (vasodilaattorit),
- verenpainelääkkeet (antihypertensiiviset lääkkeet)
- lääkkeet, jotka alentavat keuhkoverisuonten verenpainetta,
- sedatiivit ja
- anestesia-lääkkeet

Tämä pätee erityisesti potilaisiin, jotka ovat aiemmin ottaneet PDE5-estäjiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Saatavilla ei ole riittävästi kokemusta natriumnitroprussidin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana, joten natriumnitroprussidia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen yhteydessä. Nitroprussidia tulee käyttää tässä tapauksessa vain, jos lääkäri kokee sen välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Natriumnitroprussidin annostelun aikana saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia, jotka on asetettu järjestykseen elinjärjestelmän ja esiintyvyyden perusteella:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinaiset

($\geq 1/1000 < 1/100$)

Harvinaiset

($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset

(< 1/10 000)

Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Veri- ja imusuoniston häiriöt

Ei tiedossa: Kirkkaanpunainen laskimoveri

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Ei tiedossa: Metabolinen asidoosi, laktaattipitoisuuden nousu, ruokahalun menetys, hypotyreoosi

Psykiatriset häiriöt

Ei tiedossa: Psykoosi

Hermoston häiriöt

Ei tiedossa: Päänsärky, huimaus, unihäiriöt, hermostuneisuus, tinnitus, mioosi, ylivilkkaat refleksit, sekavuus, hallusinaatiot, kouristukset, halvaantumisen, kooma

Sydämen häiriöt

Ei tiedossa: Takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytykset

Verisuonihäiriöt

Ei tiedossa: Vakava hypotensio, rebound-vaikutukset

Hengityselimistön, rintakehän ja välikarsinan häiriöt

Ei tiedossa: Hypoventilaatio, vähentynyt hapenotto-kyky, hengityselimistön halvaantumisen

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ei tiedossa: Oksentelu, pahoinvointi, ripuli, inkontinenssi

Yleiset häiriöt ja annostelupaikan olosuhteet

Ei tiedossa: Heikkous, riittämätön verenpaineen lasku, takyfylaksia ja toleranssi (todennäköisempi nuorilla kuin iäkkäillä potilailla); infuusiokohdan reaktiot (esim. kipu, ihon punerrus, kutina)

Loukkaantuminen, myrkyttyminen ja toimenpiteen komplikaatiot

Ei tiedossa: Syanidimyrkytys, tiosyanaattimyrkytys

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Riittämätöntä verenpaineen alenemista, Nipruss-lääkkeen heikentynyttä tehoa toistuvassa annostelussa sekä toleranssin kehittymistä esiintyy yleisemmin nuorilla kuin vanhemmilla korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla.

Syanidimyrkytyksen oireet

Syanidimyrkytyksen mahdollisia oireita ovat kirkkaanpunainen laskimoveri, hypoventilaatio, lisääntynyt laktaattipitoisuus, vähentynyt hapenotto-kyky, sydämentykytykset, rytmihäiriöt, päänsärky, metabolinen asidoosi, kooma, hengityselimistön halvaantumisen ja kouristukset.

Kuolemantapauksista on raportoitu.

Näitä oireita syaniditoksisuudesta voi ilmentua, jos annos 0,05 mg CN⁻/kg/min ylitetään ilman samanaikaista tiosulfaatin annostelua. Tämä annos (0,05 mg CN⁻/kg/min) vastaa ihmisen detoksifikaatiokapasiteettia

Syanidimyrkytys voidaan välttää täysin annostelemalla samanaikaisesti tiosulfaatti-infuusiota molaarisessa suhteessa 5 : 1 (tiosulfaatti : natriumnitroprussidi).

Tiosyanaattimyrkytyksen oireet

Syanidi ja tiosulfaatti metaboloituvat yhdessä tiosyanaatiksi, joka on arviolta 100 kertaa vähemmän toksista kuin syanidi. Tiosyanaattimyrkytyksen oireita voi ilmetä yliannostuksen yhteydessä ja nämä oireet ilmenevät aikaisemmin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla on terveet munuaiset. Näitä oireita ovat: huimaus, päänsärky, ruokahalun menetys, unihäiriöt, hermostuneisuus, hypotyreoosi, ripuli, oksentelu, inkontinenssi, psykoosi, halvaantuminen ja kooma. Erittäin korkeat seerumipitoisuudet voivat johtaa kuolemaan.

Myös tiosyanaattimyrkytyksen oireet ovat vältettävissä noudattamalla annosohjeita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää, että myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkkeen aiheuttamista haittavaikutusepäilyistä raportoidaan. Haittavaikutuksista ilmoittaminen mahdollistaa sen, että voidaan jatkuvasti seurata lääkevalmisteen hyöty/haitta -suhdetta. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (kt. yhteystiedot alla).

www-sivusto: www.fimea.fi.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos kyseessä on akuutti sydäninfarkti, liiallinen aorttapaineen lasku sisältää diastolisen sepelvaltimoperfuusion alenemisen riskin. Jos tapahtuu akuutti sydämen vajaatoiminta ja täyttöpaineet pienenevät, sydämen minuuttitilavuus saattaa jatkaa laskuaan.

Takyfylaksia ja rebound-ilmiö ovat mahdollisia.

Nipruss-hoidon aikana voi tulla syanidimyrkytys. Syanidimyrkytyksen esiintyvyys riippuu hoidon kestosta ja annoksen tasosta. Lyhytaikainen hoito annostelulla 2,5 mikrog/kg/min on turvallista. Sitä vastoin:

5 mikrog/kg/min	10 tunnin jälkeen,
10 mikrog/kg/min	4 tunnin jälkeen ja
20 mikrog/kg/min	niinkin nopeasti kuin 1,5 tunnin jälkeen voi johtaa hengenvaarallisiin syaniditasoihin.

Terapeuttisia vastatoimenpiteitä ovat infuusioannoksen vähentäminen tai vastalääkkeen annostelu.

Jos kyseessä on syanidimyrkytys, suositellaan siihen lyhyttoimisena vastalääkkeenä 4-dimetyyli-aminofenoli-hydrokloridia (4-DMAP) 3–4 mg/kg IV (saa aikaan methemeglobiilia). Tätä seuraa natriumtiosulfaatti-infuusio, 50–100 mg/kg BW.

Tiosyanaattimyrkytyksessä natriumnitroprussidi-infuusio tulee keskeyttää ja tiosyanaatti tulee tarvittaessa poistaa kehosta dialyysillä.

Lue lisää kohdista 4.2 ja 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainetta alentavat lääkkeet, aineet, jotka vaikuttavat arteriolaariseen sileälihakseen, ATC-koodi: C02DD01

Vaikutusmekanismi

Natriumnitroprussidi laajentaa prekapillaaristen valtimoiden sekä kapasitanssisuonten (suuret laskimot) sileitä lihaksia. Natriumnitroprussidi vähentää valtimoiden ja laskimoiden lihastonusta suunnilleen saman verran. Laskimoiden laajentuminen vähentää laskimopaluuta, joka pienentää sydämen esikuormitusta ja vähentää täyttöpainetta. Valtimoiden laajentuminen aiheuttaa verenpaineen laskua, vähentää perifeeristä valtimovastusta sekä laskee sydämen jälkikuormitusta. Natriumnitroprussidin käyttö johtaa pääsepelvaltimoiden laajenemiseen.

Sileät lihakset, joiden toiminta on lähinnä jaksottaista (esim. pohjukaissuoli ja kohtu), eivät ole kovin herkkiä natriumnitroprussidin vaikutuksille.

Antihypertensiiviseen vaikutukseen liittyy epätavallisen jyrkkä annokseen reagoiva käyrä. Sydämen minuuttitilavuus pysyy terveessä sydämessä käytännössä muuttumattomana. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla minuuttitilavuus nousee merkittävästi riippuen alkutilanteesta.

Natriumnitroprussidi saa aikaan sympaattisen hermoston reflektorisen stimulaation, johon liittyy takykardia ja munuaisten lisääntynyt sekreetio erityisesti hälytystilassa.

Natriumnitroprussidi estää verihitaleiden aggregaatiota. Tämän saa aikaan kollageeni *in vitro*, ADP ja adrenaliini. Natriumnitroprussidi myös vähentää kiertävien verihitaleaggregaattien määrää *in vivo*.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Natriumnitroprussidia annostellaan ainoastaan laskimonsisäisellä infuusiolla, ja siten sen biologinen hyötyosuus on 100%.

Jakautuminen

Koska natriumnitroprussidilla on erittäin lyhyt käyttöaika, sen sitoutumista proteiineihin ja jakautumista ei tunneta. Kumuloitumista tiettyihin kudoksiin (esim. verisuonten seinämät) ei esiinny.

Biotransformaatio

Natriumnitroprussidi metaboloituu nopeasti syanidiksi. 30%-50% syanidista on havaittu veressä ja loput kudoksissa. Syanidi sitoutuu osittain hemoglobiiniin. Syanidi muunnetaan tiosyanaatiksi rikkiluoventajien, lähinnä tiosulfaatin, avulla. Rikkiä sisältävien substraattien saatavuus on reaktion nopeutta rajoittava tekijä.

Eliminaatio

Tiosulfaatin tapauksessa optimaalinen substaattikonsentraatio on suunnilleen 3 mol tiosulfaattia aina 1 mol syanidia kohden. Muunnosnopeus syanidista tiosyanaatiksi on ihmisellä noin 0,05 mg CN⁻/kg/min. Suuremmat natriumnitroprussidiannokset johtavat tiosyanaatin seerumikonsentraation kumuloitumiseen. Tällöin metaboliittia muodostuu nopeammin kuin sitä poistuu munuaisten kautta. Tiosyanaatin puhdistuma on 2,2 ml/kg/min potilailla, joiden munuaiset ovat terveet ja matalampi potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhden suonensisäisen annostelun jälkeen LD50 on rotilla 9 mg/kg ja kaneilla 1,8 mg/kg.

Toksisuus muodostuu syanidin vaikutuksista ja verenpaineen alenemisesta, joten kohtien 4.2. ja 4.4. ohjeita tulee noudattaa tarkoin.

Rottien ja kaniin erityiskokeiden perusteella teratogeenisiä vaikutuksia ei ilmennyt. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ilmennyt myöskään äidille toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Ampullit alkuperäispakkauksessa: 36 kuukautta

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 16 tuntia 25°C:ssa suojassa valolta (kun käytetään valolta suojaavaa perfluosoriuiskua).

Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa ylittää 24:tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ampullit alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Suojaa infuusioliuos valolta värillisten ruiskujen ja letkujen avulla.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskeankeltaiset lasiampullit. Pakkauskoko: 5 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuoksen valmistaminen

Infuusiokuiva-aine liuosta varten (ruskean ampullin sisältö vastaa 60 mg natriumnitroprussididihydraattia) liuotetaan injektioneesteisiin käytettävään veteen tai 5 %:n glukoosiliuokseen. **Tämän väkevän liuoksen väri on punertavan ruskea, eikä sitä tule koskaan injektoida suoraan.** Lisälaimennusta varten voidaan käyttää ainoastaan 5% glukoosiliuosta. Natriumnitroprussidi-infuusioliuos tulee valmistella juuri ennen annostelua.

Ampulli on varustettu sahalaidalla valkoisen pisteen alapuolella. Ampullia ei siis tarvitse sahata auki. Riko ampulli auki normaalisti.

Käyttövalmis infuusioliuos on herkkä valolle, ks. kohta 6.3. Tuote voidaan suojata valolta käyttämällä värillisiä ruiskuja ja letkuja.

Perfluosori (ks. myös annostelutaulukko 1 kohdasta 4.2)

Kun käytät perfluosoria, 50 ml 5 %:n glukoosiliuosta vedetään ensin 50 ml:n perfluosoriuiskuun.

Nipruss-ampulli avataan ja noin kolme neljäsosaa sen tilavuudesta täytetään perfuusoriruiskusta otetulla glukoosiliuksella. Kun jauhe on liennut, väkevä liuos vedetään perfuusoriruiskuun. Yliannostusten välttämiseksi ruiskun sisältö tulee sekoittaa tasaiseksi ravistamalla.

Infusomaatti (ks. myös taulukko 2 kohdassa 4.2)

Kun käytössä on infusomaatti, ampullin sisältö, joka on liuotettu injektionesteisiin tarkoitettuun veteen tai 5 %:n glukoosiliukseen, injektoidaan 250 tai 500 ml:aan 5 %:n glukoosiliuosta. Kontrolloitua intraoperatiivista hypotensiota varten suositellaan 250 ml:n laimennusta. Annostelumuuunnos on kerrottu annostelutaulukossa (taulukko 1). Taulukossa 1 kerrotut infuusionopeudet, suurena ml/tunti, kerrotaan kertoimella 5, kun laimennus tapahtuu 250 ml:n glukoosiliukseen, ja kertoimella 10, kun laimennus tapahtuu 500 ml:n liuokseen. Korkean nestekuormituksen välttämiseksi perfuusori on ensisijainen menetelmä pitkäaikaisia infuusioita varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
1302 København
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2020

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. LÄKEMEDELFORM

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, varannan till två 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 infusioner den 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 af 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 dosistitering 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 dosistitering 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 avgiftningsskapacitet 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 ($< 1/10.000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blod- och lymfsystemstörningar

Okänd: Ljusrött venöst blod

Metabolism och näringsstörningar

Okänd: Metabolisk acidos, 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, takyfyaxi 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 takyfyaxi 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 acidos, 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.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid akut hjärtinfarkt, kan en överdriven reduktion av aorttrycket 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 natriumnitroprussidhydrat 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 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 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 ytterkartongen: 36 månader

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 på 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.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

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 infusionsvätska, lösning (innehållet av den bruna ampullen motsvarar 60 mg natriumntroprussiddihydrat) upplöses i vatten för injektionvätskor eller i 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 natriumnitroprussid 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 homogent 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
Dronningens Tværgade 9
1302 København
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.11.2020