

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitroprussid-Natrium AFTPharm 50 mg/2 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.), entsprechend 44 mg wasserfreies Nitroprussidnatrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare rotbraune Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nitroprussid-Natrium AFTPharm wird angewendet zur:

- Behandlung von hypertonen Krisen bei Erwachsenen
- kontrollierten Hypotension bei Operationen bei Erwachsenen.

Nitroprussid-Natrium AFTPharm ist nicht für eine Dauertherapie geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nitroprussid-Natrium AFTPharm ist eine konzentrierte wässrige Lösung (50 mg/2 ml), die vor der Anwendung mit 5%iger Glukoselösung verdünnt werden muss. Die Endkonzentration des verdünnten AFTPharm-Produkts (1,0 mg/ml) kann von der Endkonzentration anderer in Verkehr gebrachter, rekonstituierter Produkte abweichen, was auf unterschiedliche Mengen an Nitroprussidnatrium pro Einheit zurückzuführen ist. Die verabreichte Dosis ist jedoch die gleiche, wenn die in Tabelle 1 für Nitroprussid-Natrium AFTPharm empfohlenen Infusionsraten eingehalten werden. Es sollten die im Abschnitt „Vermeidung von Cyanid-Intoxikation“ und in Tabelle 2 angegebenen Volumenverhältnisse von Nitroprussidnatrium zu Natriumthiosulfat-Lösung verwendet werden.

Dosierung

Nitroprussidnatrium-Infusionen müssen grundsätzlich mit niedrigen Dosen begonnen werden. Die hypotensive Wirkung tritt sofort ein. Nach Infusionsende werden die Ausgangswerte rasch wieder erreicht. In der Einstellungsphase ist eine genaue Titration mit ein- bis zweiminütigen Blutdruckmessungen erforderlich. Gegen Infusionsende wird die Infusionsgeschwindigkeit allmählich reduziert.

Die Infusion wird mit einer Dosierung von 0,2 µg Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.)/kg/min begonnen. Sie wird in Zeitintervallen von 3 bis 5 Minuten verdoppelt, bis das gewünschte Blutdruckniveau erreicht ist. Die Infusionsgeschwindigkeit variiert zwischen 0,2 bis 10 µg Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.)/kg/min.

Für die kontrollierte Hypotension bei Operationen wird empfohlen, die Gesamtmenge pro Fall von 1,0 bis 1,5 mg Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.)/kg nicht zu überschreiten.

Bei mehrtägigen Nitroprussidnatrium-Infusionen, wie z. B. zur Behandlung hypertoner Krisen, werden die oben genannten Maximaldosen in der Regel überschritten.

Zur Anwendung von Nitroprussid-Natrium AFTPharm kann eine Infusionspumpe (Perfusor) oder ein Infusomat eingesetzt werden. Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 1: Dosierungstabelle für 50 ml Infusionspumpe und 1 mg/ml Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 6.6)

µg/kg/min Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.)	Infusionsgeschwindigkeit [ml/h]														
	Körpergewicht [kg]														
	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2
0,4	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,2	2,3	2,4
0,8	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	2,6	2,9	3,1	3,4	3,6	3,8	4,1	4,3	4,6	4,8
1,0	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	3,3	3,6	3,9	4,2	4,5	4,8	5,1	5,4	5,7	6,0
1,6	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8	5,3	5,8	6,2	6,7	7,2	7,7	8,2	8,6	9,1	9,6
3,2	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6	10,6	11,5	12,5	13,4	14,4	15,4	16,3	17,3	18,2	19,2
5,0	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0	19,5	21,0	22,5	24,0	25,5	27,0	28,5	30,0
6,4	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2	21,1	23,0	25,0	26,9	28,8	30,7	32,6	34,6	36,5	38,4
10,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	33,0	36,0	39,0	42,0	45,0	48,0	51,0	54,0	57,0	60,0

Vermeidung von Cyanid-Intoxikation

Um einer Cyanid-Intoxikation effektiv vorzubeugen, wird dringend empfohlen, Nitroprussidnatrium-Infusionen immer gleichzeitig mit einer Dauerinfusion von Natriumthiosulfat-Lösung über einen getrennten venösen Zugang im Verhältnis von etwa 1:10 (Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.) : Natriumthiosulfat) bezogen auf die Gewichte der Wirkstoffe zu infundieren.

Zum praktischen Vorgehen wird empfohlen, Natriumthiosulfat-Lösung 100 mg/ml in eine zweite Perfusorspritze aufzuziehen und im **Volumenverhältnis** von etwa 12:1 (Nitroprussidnatrium (Ph.Eur.) : Natriumthiosulfat) über einen getrennten venösen Zugang, wie nachfolgend in Tabelle 2 aufgeführt, zu infundieren.

Bei Verwendung eines Infusomaten für Nitroprussid-Natrium AFTPharm sollte das Volumenverhältnis entsprechend 60:1 bzw. 120:1 betragen (siehe auch Tabelle 2).

Als Antidot im Falle einer vermuteten oder beobachteten Cyanid-Toxizität (wenn z. B. kein Thiosulfat für eine gleichzeitige Anwendung verfügbar ist), können Hydroxocobalamin und/oder Methämoglobin-Bildner erforderlich sein. Die Sicherheitsempfehlungen dieser Arzneimittel sind zu beachten.

Thiocyanat-Toxizität

Bei mehrtägigen Infusionen von Nitroprussid-Natrium AFTPharm (im Falle von hohen Dosen auch schon innerhalb von 24 Stunden) und besonders bei niereninsuffizienten Patienten ist der Thiocyanatspiegel zu kontrollieren und darf 6 mg/100 ml nicht überschreiten. Thiocyanatkonzentrationen von mehr als 6 mg/100 ml führen zu toxischen

Symptomen wie Schwächegefühl, Erbrechen, Schwindel und Tinnitus. Im Fall einer Thiocyanat-Intoxikation sollte die Infusion mit Nitroprussidnatrium abgebrochen und, falls notwendig, Thiocyanat durch Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

Tabelle 2 (siehe Abschnitt 6.6)

Dosierung Nitroprussid-Natrium AFTPharm über			Dosierung Natriumthiosulfat 100 mg/ml
Perfusor in 50 ml	Infusomat in 250 ml	Infusomat in 500 ml	Perfusor
1 – 12 ml/h	6 – 60 ml/h	12 – 120 ml/h	1 ml/h
13 – 24 ml/h	61 – 120 ml/h	121 – 240 ml/h	2 ml/h
25 – 36 ml/h	121 – 180 ml/h	241 – 360 ml/h	3 ml/h
37 – 48 ml/h	181 – 240 ml/h	361 – 480 ml/h	4 ml/h

Ältere Patienten

Ältere Patienten benötigen oft geringere Dosen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nitroprussid-Natrium AFTPharm bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb sollte Nitroprussid-Natrium AFTPharm Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei mehrtägigen Infusionen von Nitroprussidnatrium (im Falle von hohen Dosen auch schon innerhalb von 24 Stunden) und besonders bei niereninsuffizienten Patienten ist der Thiocyanatspiegel zu kontrollieren und darf 6 mg/100 ml nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Weil Cyanid, welches aus Nitroprussidnatrium freigesetzt wird, hauptsächlich durch Leberenzyme metabolisiert wird, kann es bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren. Nitroprussid-Natrium AFTPharm sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden, und die Dosistitration muss mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen Anzeichen einer Cyanid-Toxizität engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls notwendig muss die Anwendung von Nitroprussidnatrium schrittweise reduziert oder abgebrochen werden und die Anweisungen zur Behandlung von Cyanid-Toxizität sind zu befolgen.

Art der Anwendung

Zur Infusion.

Die Infusion von Nitroprussid-Natrium AFTPharm erfolgt intravenös über eine Infusionspumpe (siehe Tabelle 1) oder Infusomat. Die Dauer der Anwendung richtet sich u. a. nach der Gesamtdosis – siehe Angaben in Abschnitt 4.4 und 4.9.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. der Anwendung des Arzneimittels

Lichtschutz kann durch Verwendung eingefärbter Spritzen und Schläuche erreicht werden. Die Infusionslösung ist klar farblos bis leicht bräunlich gefärbt. Intensiv gefärbte Infusionslösungen dürfen nicht verwendet werden. Der fertigen Infusionslösung dürfen keine weiteren Arzneistoffe zugesetzt werden. Die Applikation der Infusionslösung

erfolgt am sichersten über einen separaten Venenkatheter, um einen Aufstau von Wirkstoffen im Schlauchsystem oder den peripheren Venen zu vermeiden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kompensatorische Hypertension verursacht durch z. B. Aortenisthmusstenose oder arteriovenöse Shunts
- Lebersche Optikusatrophie
- Tabakamblyopie
- Vitamin-B12-Mangel
- metabolische Azidose
- Hypothyreose
- intrapulmonale arteriovenöse Shunts

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Nitroprussid-Natrium AFTPharm sollte bei Patienten, die zuvor PDE-5-Inhibitoren eingenommen haben, nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Anwendung von PDE-5-Inhibitoren kann es zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitroprussid-Natrium AFTPharm kommen, wenn Nitroprussidnatrium innerhalb von 24 Stunden nach Sildenafil oder Vardenafil oder innerhalb von 48 Stunden nach Tadalafil gegeben wird, abhängig von der Halbwertszeit des PDE-5-Inhibitors.

In diesem Fall sollte eine besonders vorsichtige Dosistitration von Nitroprussid-Natrium AFTPharm erfolgen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen.

Während der Infusion von Nitroprussid-Natrium AFTPharm ist eine fortlaufende Monitorüberwachung des EKG und ggf. der wichtigsten hämodynamischen Parameter erforderlich. Der Blutdruck wird unter Operationsbedingungen am besten direkt über eine arterielle Kanüle gemessen. Bei mehrtägigen Infusionen sind Blutdruckmessungen über eine nichtinvasive Methode ausreichend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei mehrtägigen Infusionen von Nitroprussidnatrium (im Falle von hohen Dosen auch schon innerhalb von 24 Stunden) und besonders bei niereninsuffizienten Patienten ist der Thiocyanatspiegel zu kontrollieren und darf 6 mg/100 ml nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Weil Cyanid, welches aus Nitroprussidnatrium freigesetzt wird, hauptsächlich durch Leberenzyme metabolisiert wird, kann es bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren. Nitroprussid-Natrium AFTPharm sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden, und die Dosistitration muss mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen Anzeichen einer Cyanid-Toxizität engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls notwendig muss die Anwendung von Nitroprussidnatrium schrittweise reduziert oder abgebrochen werden und die Anweisungen zur Behandlung von Cyanid-Toxizität sind zu befolgen.

Cyanid-Toxizität

Um der Cyanid-Toxizität effektiv vorzubeugen (weil möglicherweise die Entgiftungskapazität des menschlichen Organismus überschritten wird), siehe Empfehlungen in Abschnitt 4.2.

Zu den Symptomen einer Cyanid-Toxizität siehe Abschnitt 4.8.

Thiocyanat-Toxizität

Um eine Thiocyanat-Toxizität zu behandeln, siehe Empfehlungen in Abschnitt 4.2. Zu den Symptomen einer Thiocyanat-Toxizität siehe Abschnitt 4.8.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroprussid-Natrium AFTPharm kann verstärkt werden durch die gleichzeitige Verabreichung von

- Vasodilatoren,
- Antihypertonika,
- Antihypertonika zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie,
- Sedativa und
- Anästhetika.

Dies gilt insbesondere für Patienten, die zuvor PDE-5-Inhibitoren eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Da ausreichende Erfahrungen bei der Gabe von Nitroprussidnatrium während der Schwangerschaft und der Stillzeit fehlen, sollte Nitroprussidnatrium während dieser Zeit nicht angewendet werden (nur nach strengster Indikationsstellung).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Nitroprussidnatrium können die folgenden Nebenwirkungen auftreten, gelistet nach Systemorganklassen und Häufigkeit:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Hellrotes venöses Blut

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Metabolische Azidose, Lactatanstieg, Appetitlosigkeit, Hypothyreose

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Psychose

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Nervosität, Tinnitus, Miosis, Hyperreflexie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krampfanfälle, Paralyse, Koma

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Schwere Hypotension, Rebound-Effekt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Hypoventilation, verminderte Sauerstoffaufnahme, Atemlähmung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Inkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schwächegefühl, unzureichende Blutdrucksenkung, Tachyphylaxie und Toleranz (häufiger bei jüngeren Patienten als bei älteren); Reaktionen an der Applikationsstelle (z. B.: Schmerz, Hautrötung, Jucken)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Cyanid-Intoxikation, Thiocyanat-Intoxikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unzureichende Blutdrucksenkung und Auftreten von Tachyphylaxie bzw. Toleranz sind eher bei jüngeren als bei älteren Hypertonikern zu erwarten.

Symptome einer Cyanid-Intoxikation

Hinweise einer Cyanidvergiftung sind: hellrotes venöses Blut, Hypoventilation, Lactatanstieg, verminderte Sauerstoffaufnahme, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, metabolische Azidose, Koma, Atemlähmung und Krampfanfälle. Todesfälle sind beschrieben.

Solche Vergiftungssymptome können auftreten, wenn die der Entgiftungskapazität des menschlichen Organismus entsprechende Dosis von 0,05 mg CN/kg/min ohne gleichzeitige Thiosulfatapplikation überschritten wird.

Eine Cyanidvergiftung ist durch die gleichzeitige Infusion von Thiosulfat im molaren Verhältnis von 5 : 1 (Thiosulfat : Nitroprussidnatrium) völlig vermeidbar.

Symptome einer Thiocyanat-Intoxikation

Cyanid wird zusammen mit Thiosulfat zu Thiocyanat metabolisiert, welches im Vergleich zu Cyanid etwa 100-mal weniger toxisch ist. Symptome einer Thiocyanat-Intoxikation, die bei Überdosierung entstehen kann – bei Patienten mit Niereninsuffizienz früher als bei Nierengesunden – sind: Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Hypothyreose, Durchfälle, Erbrechen, Inkontinenz, Psychose, Paralyse und Koma. Bei sehr hohen Serumkonzentrationen kann der Tod eintreten.

Auch die Symptome einer Thiocyanat-Intoxikation sind bei Beachtung der Dosierungsanleitung vermeidbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim akuten Herzinfarkt kann durch zu starke Reduktion des Aortendrucks die Gefahr einer Verminderung der diastolischen Koronarperfusion entstehen. Bei akuter Herzinsuffizienz mit erniedrigten Füllungsdrücken kann das Herzminutenvolumen weiter abfallen.

Tachyphylaxie und Rebound-Phänomen sind möglich.

Während der Behandlung mit Nitroprussid-Natrium AFTPharm kann eine Cyanid-Intoxikation auftreten. Dies hängt von der Zeitdauer der Behandlung und der Höhe der Dosierung ab. Kurzfristige Behandlung mit 2,5 µg/kg/min ist ungefährlich. Dagegen können

5 µg/kg/min nach 10 Stunden,
10 µg/kg/min nach 4 Stunden und
20 µg/kg/min bereits nach 1,5 Stunden
zu lebensgefährlichen Cyanidspiegeln führen.

Therapeutische Gegenmaßnahmen beinhalten eine Reduktion der Infusionsdosis bzw. die Gabe eines Antidots.

Als sofort wirkendes Antidot bei der Cyanidvergiftung wird 4-Dimethylaminophenolhydrochlorid (4-DMAP) 3 bis 4 mg/kg i.v. (Methämoglobin-Bildner) empfohlen, gefolgt von einer Infusion von Natriumthiosulfat 50 bis 100 mg/kg KG.

In Fällen einer Thiocyanat-Intoxikation sollte die Infusion von Nitroprussidnatrium abgebrochen und erforderlichenfalls Thiocyanat per Dialyse aus dem Organismus entfernt werden.

Für weitere Hinweise siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Mittel mit Wirkung auf die arterielle Gefäßmuskulatur, ATC-Code: C02DD01

Wirkmechanismus

Nitroprussidnatrium wirkt an der Muskulatur der präkapillaren Arteriolen und der venösen Kapazitätsgefäße dilatierend. Die tonuserabsetzende Wirkung auf Venen und Arterien ist etwa gleich ausgeprägt. Die Venodilatation bewirkt venöses Pooling mit der Abnahme der Vorlast des Herzens und Senkung erhöhter Füllungsdrücke. Die arterioläre Dilatation führt zur Senkung des Blutdrucks, Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und Senkung der Nachlast des Herzens.

Nitroprussidnatrium führt zur Dilatation der großen Koronararterien.

Glatte Muskulatur mit überwiegend phasischer Aktivität – wie z. B. Duodenum und Uterus – ist gegenüber der Wirkung von Nitroprussidnatrium wenig empfindlich.

Die blutdrucksenkende Wirkung ist durch eine ungewöhnlich steile Dosiswirkungskurve charakterisiert. Bei gesundem Herz bleibt das Herzminutenvolumen praktisch unverändert. Beim insuffizienten Herz wird es, abhängig von der Ausgangslage, zum Teil wesentlich gesteigert.

Nitroprussidnatrium bewirkt eine reflektorische Stimulation des Sympathikus mit Tachykardie und eine Stimulation der Reninsekretion, besonders im Wachzustand.

Nitroprussidnatrium hemmt die *in vitro* durch Kollagen, ADP und Adrenalin ausgelöste Thrombozytenaggregation und vermindert *in vivo* die Zahl zirkulierender Plättchenaggregate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nitroprussidnatrium wird ausschließlich intravenös appliziert und ist somit 100%ig bioverfügbar.

Verteilung

Wegen der extremen Kurzlebigkeit von Nitroprussidnatrium sind Eiweißbindung und Verteilung nicht bekannt. Es kommt zu keiner Akkumulation in bestimmten Geweben (z. B. den Gefäßwänden).

Biotransformation

Nitroprussidnatrium wird rasch zu Cyanid abgebaut, 30 bis 50 % sind im Blut nachweisbar, der Rest im Gewebe. Cyanid wird zum Teil an Hämoglobin gebunden. Cyanid wird mit Hilfe von Schwefeldonatoren – in erster Linie Thiosulfat – in Thiocyanat umgewandelt. Der geschwindigkeitsbegrenzende Faktor ist die Verfügbarkeit schwefelhaltiger Substrate.

Elimination

Bei Thiosulfat beträgt die optimale Substratkonzentration etwa 3 mol Thiosulfat auf 1 mol Cyanid. Die Umwandlungsleistung von Cyanid in Thiocyanat beträgt beim Menschen etwa 0,05 mg CN⁻/kg/min. Bei höheren Nitroprussidnatrium-Dosen kommt es zu einer Kumulation der Serumkonzentration von Thiocyanat, weil dieser Metabolit rascher entsteht, als er durch die Nieren ausgeschieden wird. Die Thiocyanat-Clearance

beträgt beim Nierengesunden 2,2 ml/kg/min, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist sie geringer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach einmaliger intravenöser Applikation liegt die LD₅₀ bei der Ratte bei 9 mg/kg und beim Kaninchen bei 1,8 mg/kg.

Die Toxizität wird geprägt von der Cyanid-Wirkung und der Blutdrucksenkung, weshalb die in Abschnitt 4.2 und 4.4 angegebenen Hinweise unbedingt zu beachten sind.

Aufgrund spezieller Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben sich – auch in maternal-toxischen Dosierungen – keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche im Umkarton: 3 Jahre

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der Infusionslösung wurde über 24 Stunden bei 25 °C ± 2 °C unter Lichtschutz nachgewiesen (lichtgeschützte Perfusorspritze). Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten Bedingungen erfolgt, ist die Lösung normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 25 ± 2 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Braunglasampullen des Typs Typ I mit Gummistopfen und Aluminium-Kunststoffversiegelung.

Packungsgröße: Jeder Karton enthält eine 2-ml-Durchstechflasche.

Der Einzelpackung liegt eine Lichtschutzhülle bei, mit der der Infusionsbeutel, der die Infusionslösung mit zugesetzter Nitroprussidnatrium-Lösung enthält, geschützt werden kann.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in den Durchstechflaschen ist vor der Verdünnung rotbraun gefärbt und **darf nie direkt injiziert werden**. Die weitere Verdünnung erfolgt ausschließlich mit 5%iger Glukoselösung. Die Nitroprussidnatrium-haltige Infusionslösung muss unmittelbar vor der Anwendung frisch zubereitet werden.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist lichtempfindlich, siehe Abschnitt 6.3. Lichtschutz kann durch Verwendung gefärbter Spritzen und Schläuche erreicht werden. Die Infusionsbeutel sollten mit der Lichtschutzhülle, die den Einzelpackungen beiliegt, geschützt werden.

Es ist zu beachten, dass die Durchstechflaschen einen Überschuss enthalten, der die Entnahme von mindestens 2,0 ml Nitroprussid-Natrium AFTPharm mit einer Spritze ermöglicht. Daher sollte bei der Verdünnung (siehe unten) nicht davon ausgegangen werden, dass die Durchstechflaschen genau 2,0 ml enthalten. Stattdessen sollten 2,0 ml mit einer Spritze abgemessen werden.

Infusionspumpe (siehe auch Dosierungstabelle Tabelle 1 in Abschnitt 4.2)

Bei Verwendung eines Perfusors werden 2,0 ml Nitroprussid-Natrium AFTPharm zu 48 ml einer 5%igen Glukoselösung zugefügt, um 50 ml einer 1 mg/ml Nitroprussidnatrium-Lösung zu erhalten. 48 ml der 5%igen Glukoselösung werden zunächst in eine 50-ml-Perfusorspritze aufgezogen. Dann werden 2,0 ml Nitroprussid-Natrium AFTPharm mit einer 2-ml-Spritze zur Perfusorspritze gegeben. Um Überdosierungen zu vermeiden, muss der Inhalt der Perfusorspritze durch Schütteln homogen gemischt werden.

Infusomat (siehe auch Tabelle 2 in Abschnitt 4.2)

Bei Verwendung eines Infusomaten werden 2,0 ml Lösung aus einer Durchstechflasche Nitroprussid-Natrium AFTPharm in 250 ml oder 500 ml 5%ige Glukoselösung eingespritzt. Für die intraoperative kontrollierte Hypotension empfiehlt sich die Verdünnung in 250 ml. Die Umrechnung der Dosierung ergibt sich aus der Dosierungstabelle (Tabelle 1). Die in Tabelle 1 angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten in ml pro Stunde werden bei der Verdünnung mit 250 ml Glukoselösung mit dem Faktor 5, bei der Verdünnung mit 500 ml mit dem Faktor 10 multipliziert. Zur Vermeidung einer hohen Flüssigkeitsbelastung ist bei länger dauernden Infusionen der Perfusor zu bevorzugen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AFT Pharmaceuticals (EUR) Limited
Sinnottstown Business Park
Sinnottstown Lane
Drinagh
Wexford
Y35 AKX5 Irland

Mitvertrieb:

Altamedics GmbH
Josef-Lammerting-Allee 16

50933 Köln
Deutschland
Telefon: 0221 277 299 100
Telefax: 0221 277 299 110
E-Mail: info@altamedics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007887.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.10.2023

10. STAND DER INFORMATION

January 2025