

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nipruss
prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka obsahuje *natrii nitroprussias anhydricus* 52,75 mg (odp. *natrii nitroprussias dihydricus* 60 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Popis přípravku: slabě růžový hygroskopický lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- hypertenzní krize jakékoli etiologie
- řízená hypotenze při operacích.

Přípravek je určen k léčbě dospělých a mladistvých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Infuze přípravku Nipruss je zásadně nutno zahajovat pomalou počáteční rychlostí. Hypotenzní účinek nastupuje okamžitě a vzhledem k velmi krátkému poločasu nitroprusidu sodného také rychle odeznívá. V počátečním období je nutná přesná titrace dávky za měření krevního tlaku každou minutu až každé dvě minuty. Infuzní aplikace se ukončuje pomalým snižováním rychlosti infuze.

Pokud se na základě výchozího stavu pacienta neočekává, že bude nutné podávání snížené dávky, zahájí se infuze rychlostí 0,2 µg/kg/min. Rychlost infuze se každé 3 minuty až každých 5 minut zdvojnásobuje, dokud se krevní tlak nesníží na požadovanou úroveň. Průměrná rychlost infuze může být v rozmezí od 0,2 do 10 µg/kg/min. Dospívající často vyžadují vyšší dávky, naproti tomu u pacientů v pokročilém věku bývají mnohdy zapotřebí nižší dávky.

Současné podávání léků s potenciálem dalšího snížení krevního tlaku je nutno pečlivě zvážit před podáváním a během podávání přípravku Nipruss.

Řízená hypotenze při chirurgickém výkonu

Pro řízenou hypotenzi při chirurgickém výkonu se doporučuje, aby celková dávka u pacienta nepřekročila 1,0 až 1,5 mg/kg (viz též bod 4.9).

Léčba hypertenzní krize

U pacientů, kteří nejsou léčeni antihypertenzivy, lze podat dávku 0,3 až 1,5 µg/kg/min, a zvyšovat ji postupně za pečlivého sledování, dokud není dosaženo žádoucího poklesu krevního tlaku.

Průměrná dávka nutná k udržení krevního tlaku na hodnotách 30–40% pod hodnotami diastolického krevního tlaku před zahájením léčby, je 3 µg/kg/min, a obvyklý rozsah dávek je 0,5–6 µg/kg/min.

Maximální doporučená rychlost infuze je 8–10 µg/kg/min, a to ne déle než na dobu 10 minut a poté, pokud nedojde k žádné odpovědi, musí být infuze ukončena. Pokud k odpovědi dojde, nitroprusid sodný se nesmí podávat déle než několik hodin, aby se zabránilo vzniku kyanidové toxicity.

Nižší dávky je nutno podávat u pacientů, kteří již jsou léčeni jinými antihypertenzivy.

K prevenci intoxikace kyanidovými ionty se doporučuje současně podávat kontinuální infuzi 10% infuzního roztoku thiosíranu sodného v objemovém poměru 10:1 (Nipruss : thiosíran sodný), což odpovídá hmotnostnímu poměru (m/m) 1:10 (nitroprusid sodný : thiosíran sodný) (podrobnosti viz bod 6.5 „Příprava infuzního roztoku“ a odstavec níže “Prevence kyanidové intoxikace”). Infuze musí být podávána samostatným žilním katetrem.

Kvůli přesnosti dávkování, která je u přípravku Nipruss nezbytná, je nutno použít perfuzor nebo jiné přesné zařízení pro dávkování infuze.

Příprava infuzního roztoku

Lyofilizovaná substance (obsah hnědé ampule odpovídá 60 mg dihydrátu nitroprusidu sodného) se rozpustí ve vodě na injekci nebo v 5% infuzním roztoku glukózy. Tento koncentrovaný roztok je červenohnědý a nesmí se přímo injikovat. Tento koncentrát je nutno dále zředit, a to výhradně 5% infuzním roztokem glukózy. Infuzní roztok Nipruss je nutno připravit vždy čerstvý, bezprostředně před podáním. Ampule je odlamovací.

Důležité upozornění:

Nipruss je nutno chránit před světlem obalením stříkačky hliníkovou fólií nebo použitím barvených stříkaček a hadiček.

Infuzní roztok je zbarven slabě žlutě. Intenzivně zabarvený roztok se nesmí použít. Připravený infuzní roztok se nesmí mísit s žádnými jinými léčivými přípravky

Nejbezpečnějším způsobem, jak zabránit akumulaci léčivé látky v hadičkách či periferních žilách, je infuze samostatným žilním katetrem.

Perfuzor

Při použití perfuzoru se nejprve do 50 ml stříkačky perfuzoru natáhne 50 ml 5% infuzního roztoku glukózy. Obsah jedné ampule se suchou substancí se rozpustí ve 3 ml 5% infuzního roztoku glukózy, které byly odebrány z 50 ml stříkačky perfuzoru. Když se suchá substance rozpustí, vzniklý koncentrovaný roztok se natáhne zpět do stříkačky perfuzoru. Takto zředěný roztok se promíchá jemným otáčením stříkačky. !

Infuzomat

Při použití infuzomatu rozpustíte obsah jedné ampule se suchou substancí ve vodě pro injekce nebo v 5% infuzním roztoku glukózy a vzniklý roztok injikujte do 250 ml nebo 500 ml 5% infuzního roztoku glukózy. Pro intraoperační řízenou hypotenzi se doporučuje ředění do 250 ml. Tabulka pro dávkování (viz bod 4.2) uvádí přepočtené dávkování. Tam uvedené rychlosti infuze v ml/hod se při zředění do 250 ml roztoku glukózy vynásobí pěti, při zředění do 500 ml roztoku glukózy se vynásobí deseti. Kvůli většímu objemu tekutiny podávanému systémem infuzomat se při déletrvajících infuzích upřednostňuje podání perfuzorem.

Způsob podání

Přípravek se podává intravenózně po rekonstituci a naředění.

Dávkovací tabulka při použití perfuzoru:

µg/kg/min nitroprusid sodný dihydrát	rychlost infuze v ml/hod tělesná hmotnost (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

Prevence kyanidové intoxikace

Trvá-li infuze několik dnů, např. při terapii hypertenzních krizí, mohou být překročeny výše uvedené hranice dávkování přípravku Nipruss. K prevenci kyanidové toxicity se musí vždy souběžně podávat infuze thiosíranu sodného. Tuto infuzi je nutno podávat samostatným žilním přístupem. V praxi se doporučuje tento postup: do jiné stříkačky perfuzoru se natáhne standardní 10% infuzní roztok thiosíranu sodného, který se samostatným žilním přístupem infunduje v objemovém poměru 10:1 (Nipruss: roztok thiosíranu sodného). Jestliže se roztok Nipruss podává infuzomatem v objemu 250 nebo 500 ml, je odpovídající poměr 50:1 a/nebo 100:1.

Viz následující tabulka a bod 6.5 („Příprava infuzního roztoku“) pro dávkování (viz také bod 4.9)

Nipruss			10% roztok thiosíranu sodného
perfuzorem v 50 ml	infuzomatem v 250 ml	infuzomatem v 500 ml	
1-10 ml/hod	5-50 ml/hod	10-100 ml/hod	1 ml/hod
11-20 ml/hod	51-100 ml/hod	101-200 ml/hod	2 ml/hod
21-30 ml/hod	101-150 ml/hod	201-300 ml/hod	3 ml/hod
31-40 ml/hod	151-200 ml/hod	301-400 ml/hod	4 ml/hod

Jestliže se Nipruss podává po dobu několika dnů, musí být monitorovány hladiny thiokyanatanových iontů, obzvláště u pacientů s renální insuficiencí a poruchou funkce jater; hladina thiokyanatanových iontů nesmí překročit 6 mg/100 ml. V případě thiokyanatanové intoxikace je třeba ukončit infuzi nitroprusidu sodného a odstranit thiokyanatanové ionty dialýzou, pokud je to nutné.

Podávání dětem se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

NIPRUSS se nesmí použít při:

přecitlivělosti na léčivou látku, koarktaci aorty, Leberově atrofii optiku, tabákové amblyopii, nedostatku vitamínu B12, metabolické acidóze, hypotyreóze, intrapulmonálních arteriovenózních shuntech, těžkém jaterním selhání, léčbě sildenafil citrátem, hypotenzi, těžkých stenotických chlopenních vadách, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, kontrolované hypotenzi při operacích u nemocných se stenózami mozkových arterií a poruchami mozkové cirkulace

NIPRUSS není určen k dlouhodobé léčbě.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

K prevenci kyanidové toxicity (pro omezenou detoxikační kapacitu organismu) lze podávat infuze nitroprusidu sodného pouze se současnou aplikací kontinuální infuze thiosíranu sodného v hmotnostním poměru 1:10 (nitroprusid sodný: thiosíran sodný), (podání v objemovém poměru viz tabulka 2). Při dlouhodobé infuzi a obzvláště u pacientů s renální insuficiencí je třeba monitorovat hladiny thiokyanatanových iontů. Koncentrace thiokyanatanových iontů vyšší než 10mg/100ml jsou toxické a vyvolávají příznaky jako pocit slabosti, vomitus, závrať a hučení v uších. Neplatí to při současné dialýze, která thiokyanatany odstraňuje.

Během infuze přípravku Nipruss je nutné průběžné monitorování EKG a důležitých hemodynamických parametrů. Při operacích je nejvhodnější přímé měření krevního tlaku prostřednictvím intraarteriální kanyly. Bezpečnost přípravku nebyla ověřena u dětí, proto se nedoporučuje přípravek podávat dětem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vazodilatancia, antihypertenziva, sedativa, neuroleptika, tricyklická antidepresíva, sildenafil citrát a anestetika synergickým působením zvyšují hypotenzní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

V těhotenství a v období kojení je nutná zvláštní opatrnost, a tento přípravek lze použít pouze po velmi pečlivém zvážení poměru rizika pro plod ku prospěchu léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nipruss může ovlivnit reakceschopnost pacienta do té míry, že může být narušena jeho způsobilost k řízení vozidel či obsluze strojů. Tento efekt se zesiluje v kombinaci s alkoholem. Vzhledem k indikacím přípravku je však bezpředmětné.

4.8 Nežádoucí účinky

Během infuze přípravku NIPRUSS se může vyskytnout hypotenze, slabost, závrať, nauzea, vomitus a značná tachykardie, koronární steal syndrom, pocení, úzkostné stavy, svalové záškuby, retro-sternální a epigastrické bolesti, methemoglobinemie.

Mezi projevy kyanidové intoxikace patří: jasně červená venózní krev, hypoventilace, vzestup hladiny laktátu, zhoršená saturace kyslíkem, tachykardie, palpitace, cefalgie, metabolická acidóza, kóma, poruchy srdečního rytmu, poruchy dechu a generalizované křeče. Byly popsány případy letální intoxikace.

Popsané příznaky lze pozorovat, překročí-li se bez současné aplikace thiosíranu sodného dávka odpovídající detoxikační kapacitě organismu (0,05 mg CN/kg/min).

Kyanidové intoxikaci lze zcela předejít současným podáním thiosíranu sodného, jak je popsáno v předchozím textu (v molárním poměru 5:1 Thiosíran/nitroprusid).

Mezi příznaky otravy thiokyanátem, které se mohou objevit při předávkování a které jsou pravděpodobnější u pacientů s renální insuficiencí, patří: závrať, cefalgie, nechutenství, poruchy spánku, nervozita, hypotyreóza, diarea, vomitus, inkontinence, křeče psychotické stavy nebo stav zmatenosti, hučení v uších, paralýza a kóma. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích může dojít k úmrtí.

Rovněž této intoxikaci lze předejít striktním dodržováním pokynů pro dávkování.

Nedostatečné snížení krevního tlaku a tachyfylaxe nebo tolerance jsou pravděpodobnější u mladších pacientů než u pacientů v pokročilém věku.

4.9 Předávkování

První známkou předávkování je výrazná hypotenze, dále se může objevit metabolická acidóza, dušnost, bolest hlavy, zvracení, závrať, ataxie a ztráta vědomí. Akutní infarkt myokardu může vést k hluboké redukci aortálního tlaku s rizikem omezené diastolické koronární perfuze. Při akutním srdečním selhání s nízkými plnicími tlaky může dále klesat srdeční výdej.

Může se vyskytnout tachyfylaxe a rebound-fenómén.

Během terapie přípravkem NIPRUSS v závislosti na délce aplikace a výši dávkování může docházet k rozvoji toxického působení kyanidu. (Příznaky kyanidové intoxikace – viz bod 4.8)

Krátkodobá léčba dávkou 2,5 µg/kg/min není nebezpečná. Naproti tomu dávky 5 µg/kg/min po 10 hodinách, 10 µg/kg/min po 4 hodinách a 20 µg/kg/min po 1½ hodině mohou vést k životu nebezpečným hladinám kyanidových iontů. Je nutno okamžitě zastavit infuzi a podat bezprostředně působící antidotum kyanidové intoxikace, tj. 4-dimethylamino-2,6-dinitrofenolhydrochloridu (přípravek 4-DMAP, Köhler-Chemie) v dávce 3-4 mg/kg i.v. Toto léčivo vytváří methemoglobin, a po jeho podání má následovat infuze thiosíranu sodného v dávce 50-100 mg/kg. Příznaky thiokyanátové intoxikace - viz bod 4.8. V případě thiokyanatanové intoxikace je nutné infuzi nitroprusidu sodného přerušit a vzniklý thiokyanát odstranit z organismu dialýzou. Viz bod 4.4 a Dávkování v bodě 4.2.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzivum a vazodilatans

ATC kód: C02DD01

Mechanismus účinku

Nitroprusid sodný způsobuje relaxaci hladké svaloviny cév, a tím vyvolává vazodilataci.

Farmakodynamika

Nitroprusid sodný relaxuje jak periferní arterie, tak vény. Venodilatace zvyšuje venózní kapacitu (pooling) a zmenšuje žilní návrat k srdci, čímž snižuje komorový tlak na konci diastoly (ventrikulární end-diastolický tlak) a objem (snižuje předtížení = preload). Účinek na artérie a - ve vyšších dávkách - na arterioly snižuje systémový cévní odpor (dotížení = afterload). Výsledkem je redukce srdeční práce. Vliv jak na předtížení, tak na dotížení následně vede ke snížení spotřeby kyslíku srdcem. Nitroprusid sodný rovněž způsobuje dilataci velkých koronárních arterií.

Jiné hladké svaly s fázovou aktivitou, např. hladké svaly gastrointestinálního traktu a uterus, jsou méně citlivé.

Hypotenzní účinek nitroprusidu sodného je charakterizován velmi strmou křivkou závislosti účinku na dávce.

Srdeční výdej v případě normální srdeční funkce není ovlivněn. Při myokardiální insuficienci se bude srdeční výdej v závislosti na výchozím stavu zvyšovat.

Nitroprusid sodný stimuluje sekreci reninu a na reflexním základě sympatický nervový systém, čímž způsobuje tachykardii.

In vitro nitroprusid sodný inhibuje agregaci trombocytů vyvolanou kolagenem, ADP a adrenalinem. *In vivo* zmenšuje počet cirkulujících destičkových agregátů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nitroprusid sodný se podává výhradně intravenózně.

Nitroprusid sodný je rychle metabolizován (v erytrocytech) a vazba na plazmatické proteiny ani její případná distribuce nejsou známy.

Nedochází ke kumulaci v určitých tkáních.

Nitroprusid sodný je rychle metabolizován na kyanid, 30– 50% je prokazatelných v krvi, zbytek ve tkáni. Kyanid se váže na hemoglobin v proměnlivém rozsahu.

Kyanid je prostřednictvím donorů síry, např. thiosíranu, transformován v játrech na thiokyanatan. Faktorem určujícím rychlost této přeměny je dostupnost siřného substrátu. Optimální koncentrace je 3 moly thiosíranu na 1 mol kyanidu. Normální kapacita transformace kyanidu na thiokyanatan je u člověka 0,05 mg CN⁻/kg/min. Vyšší dávky nitroprusidu sodného způsobují kumulaci thiokyanatanu v plazmě, protože tvorba tohoto metabolitu je rychlejší než jeho vylučování ledvinami. Clearance thiokyanatanu u pacientů s normální renální funkcí činí 2,2 ml/kg/min, u pacientů s renální insuficiencí je snižena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

LD₅₀ po jednorázové intravenózní aplikaci odpovídala dávce 9 mg/kg u potkanů a 1,8 mg/kg u králíků.

Reprodukční studie:

Ve studiích na zvířatech (potkan a králík) nebyly zjištěny známky teratogenního působení nitroprusidu sodného.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tento přípravek neobsahuje pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Připravený infuzní roztok nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku v původním obalu: 5 let.

Doba použitelnosti po rekonstituci (naředění):

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla doložena na 24 hodin při teplotě 25°C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rozpuštění (naředění) před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8°C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci (naředění) jsou uvedeny v bodě 6.3.

Po rozpuštění je nutno roztok přípravku Nipruss chránit před světlem pomocí hliníkové fólie nebo použitím barvených stříkaček a hadiček.

6.5 Druh obalu a velikost balení

5 ampulek z hnědého skla, krabička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/257/01-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.7.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 21.11.2007

10 DATUM REVIZE TEXTU

19.12.2012