

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitroprussiat Fides 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Caja conteniendo un vial liofilizado y una ampolla de disolvente.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 50 mg de nitroprusiato de sodio.

Excipientes: 45 mg de citrato de sodio por vial.

Cada ampolla de disolvente de 5 ml contiene 250 mg de glucosa anhidra y agua para inyectables c.s.p. 5 ml.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución inyectable contiene aproximadamente 10 mg de nitroprusiato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado de color rosáceo y disolvente transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de las crisis hipertensivas y de la hipertensión maligna refractaria a otros tratamientos.
- Hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en procedimientos quirúrgicos. La relación beneficio-riesgo deberá evaluarse en cada caso individualmente por parte del cirujano y el anestesiólogo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

La dosificación se ajustará en cada caso por parte del médico, de acuerdo con el efecto hipotensor deseado, controlándose éste mediante determinaciones frecuentes de la presión sanguínea.

Como pauta de orientación, en pacientes que no reciban ningún medicamento antihipertensivo, la dosis promedio de Nitroprussiat Fides es de 3 (0,5-8) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, mientras que en los pacientes que reciban concomitantemente un agente antihipertensivo oral se requerirán dosis inferiores. Por lo general, en una

dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, las cifras de presión arterial diastólica disminuyen aproximadamente un 30-40% en relación con los valores previos al tratamiento.

Para inducir hipotensión durante la anestesia, la dosis máxima recomendada es de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$.

Se continuará la infusión de Nitroprussiat Fides hasta la instauración del tratamiento antihipertensivo oral, que se deberá hacer lo más pronto posible.

Población pediátrica:

En niños que no reciban medicación antihipertensiva, la dosis promedio de Nitroprussiat Fides es de 3 (0,5-8) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, mientras que en los pacientes que reciban concomitantemente un agente antihipertensivo se requerirán dosis inferiores.

No está aún bien establecido el posible empleo de Nitroprussiat Fides en niños de corta edad.

Uso en ancianos:

Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del nitroprusiato de sodio.

Forma de administración

Nitroprussiat Fides sólo se debe utilizar en infusión con solución estéril de dextrosa al 5% en agua. No se debe utilizar en inyección directa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución/dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

Para evitar niveles excesivos de tiocianato en sangre y disminuir la posibilidad de una caída brusca de la presión arterial, se evitará utilizar un ritmo de infusión mayor de 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Si transcurridos 10 minutos no se obtuviera una adecuada reducción de la presión arterial con este ritmo de infusión, se deberá suspender la administración de Nitroprussiat Fides.

Nitroprussiat Fides inicia rápidamente su acción, por lo que se debe administrar en forma de infusión (gota a gota) y regular la velocidad de entrada de la solución, con el fin de lograr una disminución gradual de la presión sanguínea hasta el nivel deseado; por dicha razón, la administración de Nitroprussiat Fides deberá ser obligatoriamente supervisada por personal técnico especializado, que deberá llevar un control paralelo de la presión sanguínea.

4.3 Contraindicaciones

- Hipertensiones compensatorias, como pueden ser las derivaciones arteriovenosas o la coartación de la aorta.
- Riesgo ASA grado 5, equivalente a pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan sin ser intervenidos quirúrgicamente.
- Anemia o hipovolemia no corregidas.
- Circulación cerebral inadecuada (insuficiencia cerebrovascular).
- La hipotensión inducida con nitroprusiato de sodio durante la anestesia está contraindicada en pacientes con hepatopatía, enfermedad renal grave, atrofia óptica de Leber, ambliopía tabáquica y enfermedades asociadas con un déficit de vitamina B₁₂.
- Durante el tratamiento con nitratos o donadores de óxido nítrico, no se debe de utilizar riociguat, el estimulador de guanilato ciclasa soluble (ver sección 4.5)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- El nitroprusiato de sodio no se debe administrar nunca directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido en suero glucosado (ver sección 4.2., *Posología y forma de administración*).
- Monitorizar constantemente la presión sanguínea (cada 5 minutos al comienzo de la infusión y después cada 15 minutos).
- Controlar la frecuencia cardiaca, el equilibrio ácido-base y la concentración sanguínea de cianuros. En presencia de insuficiencia renal y/o hepática, o cuando el tratamiento sea superior a los 3 días o las dosis superen los 4 µg/kg/minuto, se controlarán los niveles sanguíneos de tiocianatos.
- La interrupción brusca de la infusión podría producir una hipertensión de rebote. Interrumpirla de forma progresiva en 15-30 minutos.
- Si el descenso de la presión sanguínea es demasiado rápido, pueden observarse los síntomas típicos de la hipotensión (ver sección 4.8., *Reacciones adversas*), que desaparecen gradualmente al disminuir la velocidad de infusión y de forma total al interrumpirla. Si éstos se mantuvieran en pacientes no adecuadamente monitorizados, podrían aparecer lesiones isquémicas irreversibles; debido a ello, **la administración de Nitroprussiat Fides debe ser obligatoriamente supervisada por personal especializado y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial.**
- Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto del nitroprusiato de sodio que los normotensos. También son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio aquellos pacientes que están recibiendo antihipertensivos. En estos casos, se debe reducir la dosis de nitroprusiato.
- Excepto en tratamientos breves y en bajas tasas de infusión (<2 µg/kg/minuto), la inyección de nitroprusiato de sodio da lugar a importantes cantidades de ion cianuro, que puede alcanzar niveles tóxicos y potencialmente letales. Por ello, si la presión arterial no obtuviera un adecuado control transcurridos 10 minutos de infusión con 8 µg/kg/minuto, se debe interrumpir la infusión (ver sección 4.2., *Posología y forma de administración*).
- El cianuro y el tiocianato son productos derivados del metabolismo del nitroprusiato; el primero puede producir manifestaciones de anoxia histotóxica, y el tiocianato puede inhibir la capacidad de concentración de yodo de la glándula tiroides y producir síntomas de hipotiroidismo, que podrían empeorar el estado de los pacientes afectados de esta alteración. Dado que el tiocianato inhibe el consumo y la unión de yodo, se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo y en los que padecen insuficiencia renal grave.
- Cuando se utiliza nitroprusiato de sodio (o cualquier otro vasodilatador) para controlar la hipotensión durante la anestesia, la capacidad del paciente para compensar la anemia o la hipovolemia puede verse reducida. Debido a ello, antes de administrar nitroprusiato de sodio se debería corregir dentro de lo posible la anemia o la hipovolemia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 13,6 mmol (313,6 mg) de sodio por dosis máxima diaria, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con otros medicamentos

La utilización conjunta de nitroprusiato de sodio y otros antihipertensivos puede producir un incremento del efecto hipotensor.

El uso de Nitroprussiat Fides con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble, está contraindicado (ver sección 4.3) ya que el uso concomitante puede causar hipotensión.

Otras formas de interacción

Nitroprussiat Fides es totalmente incompatible con otras medicaciones, por lo que siempre deberá administrarse de forma aislada. No se debe administrar directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido con una solución de suero glucosado isotónico (solución estéril de glucosa en agua al 4,7-5%).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No está aún bien establecido el posible empleo de Nitroprussiat Fides en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se utilizará solamente cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Lactancia

Se ignora si el nitroprusiato de sodio se excreta en cantidades significativas con la leche materna; debido a ello, se desaconseja su uso durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede producir desorientación, mareos y visión borrosa. Si aparece cualquiera de estos efectos adversos, se recomienda evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Algunos de los efectos adversos de Nitroprussiat Fides son una consecuencia de la infusión intravenosa demasiado rápida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 <1/100)	Raras (≥1/10.000 <1/1000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Metahemobinemia*	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Acidosis metabólica*		
Trastornos psiquiátricos		Confusión*, psicosis*		
Trastornos del sistema nervioso	Nerviosismo, agitación, desorientación, cefalea	Ataxia*	Somnolencia, hiperreflexia	
Trastornos oculares		Visión borrosa*	Miosis	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*		
Trastornos cardiacos	Hipotensión, cambios ECG, palpitaciones, dolor precordial, bradicardia		Taquicardia, arritmias	
Trastornos		Disnea*	Hiperventila-	Hipoxia

respiratorios, torácicos y mediastínicos			ción	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Miastenia, calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Debilidad	Sudoración excesiva, pérdida de consciencia*

* Pueden aparecer especialmente en tratamientos repetidos durante varios días y como consecuencia de la toxicidad de sus metabolitos cianuro y tiocianato.

En algunos casos, sobre todo en infusiones demasiado rápidas, pueden presentarse crisis hipotensivas causadas por un descenso demasiado rápido de la presión arterial, que podrían manifestarse en forma de náuseas y vómitos, sudoración excesiva, cefalea, nerviosismo, agitación, calambres musculares, dolor precordial, palpitaciones, mareos, debilidad, rash, dolor abdominal, confusión y somnolencia. Estos síntomas desaparecen rápidamente al reducir la tasa de infusión o suspender temporalmente la administración de nitroprusiato de sodio y no reaparecen si se mantiene una tasa más lenta de administración (ver sección 4.4., *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

El nitroprusiato de sodio se transforma rápidamente en cianuro y luego en tiocianato (ver sección 5.2, *Propiedades farmacocinéticas*). En tratamientos prolongados, a dosis elevadas, o cuando exista una depleción de tiosulfato endógeno, que transforma el cianuro en tiocianato, se puede producir una acumulación de cianuro en plasma que podría manifestarse en forma de taquicardia, sudoración excesiva, acidosis metabólica, hiperventilación y arritmias. También se puede observar metahemoglobinemia e hipotiroidismo. Los efectos secundarios atribuidos a la intoxicación por tiocianato incluyen tinnitus, miosis e hiperreflexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Los signos de sobredosificación pueden manifestarse en forma de hipotensión excesiva o de signos de intoxicación por cianuro o tiocianato (ver sección 4.8., *Reacciones adversas*).

Una sobredosis masiva puede producir un cuadro comatoso con pulso imperceptible, ausencia de reflejos, midriasis, rubefacción, hipotensión y respiración superficial que puede conducir a la muerte del paciente. Para tratar la intoxicación por cianuro se aplicarán las siguientes medidas:

- Suspender inmediatamente la infusión de nitroprusiato de sodio.

- Si el paciente está consciente, administrar inmediatamente nitrito de amilo por vía inhalatoria a razón de una ampolla durante 30 segundos cada 2 minutos, a menos que la presión arterial sea inferior a 80 mm Hg.
- Inmediatamente después (pero no junto con el nitrito de amilo), administrar 10 ml de nitrito de sodio al 3% por vía intravenosa lenta durante 3 minutos. Es posible que durante la administración del nitrito de amilo se deba administrar noradrenalina en infusión intravenosa para mantener los niveles de presión arterial.
- Seguidamente, administrar 50 ml de tiosulfato de sodio al 25% en infusión intravenosa durante 10 minutos.
- Instaurar medidas de soporte lo más pronto posible (p.e., respiración asistida con oxígeno al 100%).
- En caso de reaparecer la sintomatología, se repetirá la administración de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio, pero las dosis se deben reducir un 50%.
- La diálisis peritoneal puede ser de utilidad para reducir los niveles de tiocianato.
- Se monitorizarán constantemente los niveles de cianuro y tiocianato en sangre.
- En caso de producirse una hipoxemia grave y prolongada secundaria a una metahemoglobinemia excesiva, puede ser necesario administrar oxígeno puro por vía inhalatoria o practicar una transfusión de sangre.

Se ha demostrado que los eventuales efectos indeseables del cianuro pueden minimizarse administrando hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) conjuntamente con Nitroprussiat Fides. La vitamina B₁₂ reacciona con el cianuro para formar cianocobalamina, con lo que se impide el paso del cianuro a los tejidos. La vitamina B₁₂ puede administrarse por infusión intravenosa en una dosis aproximada de 12,5 mg durante 30 minutos, preparándose la solución para infusión, por ejemplo, disolviendo 100 mg de hidroxocobalamina en 100 ml de solución de dextrosa al 5%. Tanto la infusión del hipotensor como de la vitamina pueden empezar y terminar simultáneamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos: Nitroferrocianuro, derivados. Código ATC: C02DD.

Mecanismo de acción

El principio activo de Nitroprussiat Fides es el nitroprusiato de sodio, un potente agente hipotensor de acción rápida y fugaz, que administrado intravenosamente produce una disminución de la resistencia vascular periférica y un marcado descenso de la presión arterial. Su acción se ejerce directamente sobre las paredes de los vasos, y es independiente de la innervación vegetativa.

Efectos farmacodinámicos El nitroprusiato de sodio dilata las arteriolas y las vénulas. Su respuesta hemodinámica se debe a la combinación de aumento de la capacitancia venosa y reducción de la impedancia arterial. Cuando es administrado en infusión intravenosa, tanto en pacientes hipertensos como en normotensos, se observa un decremento apreciable de la presión arterial media, un efecto que, aunque más moderado, se observa también a nivel venoso y conduce a una reducción de las resistencias periféricas.

Eficacia clínica y seguridad

La actividad hipotensora del nitroprusiato de sodio es resultado de su acción relajante sobre el músculo liso vascular. Sus efectos sobre el funcionamiento y rendimiento cardiacos parecen depender de la eficiencia cardiaca preexistente; así, cambios observados en la función cardiaca son atribuidos, preferentemente, a una disminución de la postcarga ventricular izquierda (debida a una disminución de la resistencia arteriolar y a un aumento de la *compliance* del ventrículo/aorta) y a una disminución de la precarga, debido a un menor retorno venoso a nivel auricular.

La infusión intravenosa de Nitroprussiat Fides produce una respuesta inmediata, potente y de corta duración; al cabo de unos pocos minutos (1-10) de haber interrumpido la infusión, la presión sanguínea del paciente retorna a los niveles iniciales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía intravenosa, la actividad hipotensora del nitroprusiato de sodio comienza a observarse en menos de 2 minutos.

Biotransformación

El nitroprusiato de sodio es metabolizado por los eritrocitos y los tejidos corporales, originando cianuro, que es asimismo metabolizado en el hígado dando lugar a la formación de tiocianatos, que se eliminan con la orina.

Eliminación

La semivida de eliminación del tiocianato es de 2,7 a 7 días, aunque puede alcanzar los 9 días en insuficiencia renal. La semivida de eliminación también puede aumentar en caso de hiponatremia. El tiocianato es eliminable mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL₅₀ del nitroprusiato de sodio administrado por vía intravenosa es de 2,8 mg/kg en el conejo, 5,0 mg/kg en el perro, 8,4 mg/kg en el ratón y 11,2 mg/kg en la rata.

No existen datos en la literatura que indiquen un potencial efecto carcinogénico del nitroprusiato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio, glucosa anhidra, agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Nitroprussiat Fides es totalmente incompatible con otras medicaciones, debe administrarse siempre aisladamente. No debe administrarse directamente, sino que debe emplearse en forma de infusión intravenosa diluido con una solución de suero glucosado isotónico (solución estéril de glucosa en agua al 4,7-5%).

6.3 Periodo de validez

5 años.

Una vez preparada la solución de infusión, esta debe emplearse en un periodo máximo de 4 horas, protegida de la luz envolviendo el frasco con el papel estaño que se adjunta en la caja.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas conteniendo 1 vial liofilizado, 1 ampolla de disolvente y papel de estaño para proteger de la luz la solución de infusión una vez preparada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la solución de infusión y precauciones:

Se disuelve el contenido del vial en el vehículo de la ampolla de disolvente (**no debe emplearse otro disolvente**). Esta solución madre se diluye en 500-1000 ml de suero glucosado isotónico (solución estéril de glucosa en agua al 4,7-5%), teniendo la precaución de mantener la solución desde este momento protegida de la luz (envolviendo el frasco con el papel de estaño que se adjunta en la caja). Una vez preparada, la solución debe emplearse dentro de un tiempo máximo de 4 horas (ver secciones 4.2 *Posología y forma de administración*, y 6.3 *Período de validez*).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda Pharma S.L.
Avda. de Castilla 2, Edificio Berlín (2ª planta)
28830 San Fernando de Henares (Madrid)España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 54.575

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio de 1979 / Julio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>)