

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NIPRUSS®  
60 mg Nitroprussidnatrium 2 H<sub>2</sub>O Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Ampulle mit 52,75 mg Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Nitroprussidnatrium, wasserfrei (entsprechend 60 mg Nitroprussidnatrium 2 H<sub>2</sub>O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung

Hellrosa, hygroskopisches Lyophilisat.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertone Krisen
- Kontrollierte Hypotension bei Operationen

NIPRUSS® ist nicht für eine Dauertherapie geeignet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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 Titrierung mit ein- bis zweiminütlichen Blutdruckmessungen erforderlich. Gegen Infusionsende wird die Infusionsgeschwindigkeit allmählich reduziert.

Die Infusion wird mit einer Dosierung von 0,2 µg/kg/min begonnen, in Zeitintervallen von 3–5 Minuten Verdopplung bis zum Eintritt des gewünschten Blutdruckniveaus. Variation der Infusionsgeschwindigkeit liegt zwischen 0,2 bis über 10 µg/kg/min.

Für die kontrollierte Hypotension bei Operation wird empfohlen, die Gesamtmenge pro Fall von 1,0 bis 1,5 mg/kg nicht zu überschreiten.

Zur Verhütung einer Cyanidintoxikation ist gleichzeitig über einen getrennten venösen Zugang die handelsübliche 10%ige Natriumthiosulfatlösung im Verhältnis 1:10 (Nitroprussidnatrium:Natriumthiosulfat) bezogen auf die Gewichte der Wirkstoffe zu infundieren (Volumenverhältnis: siehe Tabelle 2). Bei mehrtägiger Infusion von Nitroprussidnatrium ist besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion der Thiocyanat Spiegel zu bestimmen, der 10 mg/100 ml nicht überschreiten soll.

Siehe Tabelle 1

Vermeidung von Cyanidintoxikationen

Bei mehrtägigen Infusionen, wie z.B. zur Behandlung hypertensiver Krisen, werden die oben genannten Maximaldosen von NIPRUSS® in der Regel überschritten. Um der Cyanidtoxizität von NIPRUSS® vorzubeugen, ist stets Natriumthiosulfat als si-

multane Dauerinfusion zu applizieren. Zum praktischen Vorgehen wird empfohlen, die handelsübliche 10%ige Natriumthiosulfatlösung in eine zweite Perfusorspritze aufzuziehen und im Volumenverhältnis 10 : 1 (NIPRUSS® : Natriumthiosulfat) über einen getrennten venösen Zugang zu infundieren. Bei Verwendung eines Infusomaten für NIPRUSS® entsprechend 50 : 1 bzw. 100 : 1 (siehe nachfolgende Tabelle 2).

Bei mehrtägiger Infusion von NIPRUSS® ist, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion, der Thiocyanat Spiegel zu bestimmen, der 10 mg pro 100 ml nicht überschreiten soll. (Schulz, V., Akute und subakute Toxizität von Nitroprussidnatrium, Intensivmed. 16, 320–325 [1979]). In Fällen einer Thiocyanatintoxikation sollte die Infusion von Nitroprussidnatrium abgebrochen und erforderlichenfalls Thiocyanat mit Hilfe von Dialyse aus dem Organismus entfernt werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten benötigen oft niedrigere Dosen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NIPRUSS® ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb sollte NIPRUSS® Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur Infusion

Die Infusion von NIPRUSS® erfolgt intravenös über Perfusor oder Infusomat. Die Dauer der Anwendung richtet sich u. a. nach der

Gesamtdosis – siehe daher Angaben in Abschnitt 4.4 und 4.9.

**Vorsichtsmaßnahmen vor/ bei der Handhabung bzw. vor/ während der Anwendung des Arzneimittels**

Lichtschutz kann durch Umwicklung der Spritze mit Aluminiumfolie o.ä. oder Verwendung eingefärbter Spritzen und Schläuche erreicht werden. Die Anwendbarkeit der fertigen Infusionslösung beträgt 12 Stunden. Die Infusionslösung ist schwach gelblich gefärbt. Intensiv gefärbte Lösungen 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 in peripheren Venen zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Aortenisthmusstenose, Lebersche Optikusatrophie, Tabakamblyopie, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, metabolischer Azidose, Hypothyreose, intrapulmonalen arteriovenöse Shunts.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von NIPRUSS® sollte bei Patienten, die zuvor Sildenafil eingenommen haben, nur unter strenger Nutzen-Risik-

Tabelle 1 Dosierungstabelle bei Gebrauch eines Perfusors

µg/kg/min Nitroprussidnatrium 2 H <sub>2</sub> O	Infusionsgeschwindigkeit in ml/Std.														
	Körpergewicht (kg)														
	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
<b>0,2</b>	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
<b>0,4</b>	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
<b>0,8</b>	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
<b>1,0</b>	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
<b>1,6</b>	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
<b>3,2</b>	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
<b>5,0</b>	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
<b>6,4</b>	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
<b>10,0</b>	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

Tabelle 2

Dosierung NIPRUSS® über			Dosierung Natriumthiosulfat 10%
Perfusor in 50 ml	Infusomat in 250 ml	Infusomat in 500 ml	Perfusor
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

ko-Abwägung erfolgen, da es in diesem Fall zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von NIPRUSS® kommen kann.

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

Zur sicheren Vermeidung einer Cyanidintoxikation (wegen der Möglichkeit einer unzureichenden Entgiftungskapazität des Organismus) dürfen Nitroprussidnatrium-Infusionen nur mit gleichzeitiger Applikation von Natriumthiosulfat-Lösung im Verhältnis 1 : 10 (Nitroprussidnatrium : Natriumthiosulfat) bezogen auf die Gewichte der Wirkstoffe angewendet werden (Angabe zum Volumenverhältnis: siehe Tabelle 2 unter Dosierungsanleitung auf Seite 1). Bei längerdauernder Infusion und besonders bei niereninsuffizienten Patienten ist der Thiocyanat Spiegel zu kontrollieren. Thiocyanatkonzentrationen von mehr als 10 mg/100 ml führen zu toxischen Symptomen wie Schwächegefühl, Erbrechen, Schwindel und Ohrensausen. Dies gilt nicht bei gleichzeitiger Dialyse, durch welche Thiocyanat ausgeschieden wird.

Während der Infusion von NIPRUSS® 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 genügen die Blutdruckmessungen nach Riva Rocci.

Bei Anwendung von NIPRUSS® ist zu berücksichtigen, dass nach vorheriger Einnahme von Sildenafil der blutdrucksenkende Effekt von NIPRUSS® erheblich verstärkt werden kann. In diesem Fall sollte eine besonders vorsichtige Dosistitration erfolgen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Vasodilatoren, Antihypertonika, Sedativa und Narkotika kann die blutdrucksenkende Wirkung von NIPRUSS® verstärken.

Dies gilt insbesondere bei vorheriger Einnahme von Sildenafil (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in 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 (strengste Indikationsstellung).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Hypertoniebehandlung können Symptome wie Schwächegefühl, Schwindel, Brechreiz, Erbrechen und Tachykardie auftreten.

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

Solche Vergiftungssymptome können auftreten, wenn die der Entgiftungskapazität des menschlichen Organismus entsprechende Dosis von 0,05 mg CN<sup>-</sup>/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 Thiocyanatintoxikation, die bei Überdosierung entstehen kann – bei 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 Thiocyanatintoxikation sind bei Beachtung der Dosierungsanleitung vermeidbar.

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

#### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
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 NIPRUSS® kann eine Cyanidintoxikation auftreten. Dies hängt von der Länge und 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 be-

reits nach 1,5 Stunden zu lebensgefährlichen Cyanidspiegeln führen (Schulz, V. et al., Toxizität von Natriumnitroprussid bei therapeutischer Anwendung ohne und mit Natriumthiosulfat (in: Klin. Wochenschr. 60, 139-1400 [1982]).

Therapeutische Gegenmaßnahmen sind in einer Reduktion der Infusionsdosis bzw. in der Gabe eines Antidots zu sehen.

Als sofort wirkendes Antidot bei der Cyanidvergiftung wird 4-Dimethylaminophenolhydrochlorid (4-DMAP, Köhler-Chemie) 3 bis 4 mg/kg i.v. (Methämoglobinbildner) empfohlen. Nachfolgend eine Infusion von Natriumthiosulfat, 50–100 mg/kg KG.

In Fällen einer Thiocyanatintoxikation sollte die Infusion von Nitroprussidnatrium abgebrochen und erforderlichenfalls Thiocyanat mit Hilfe von Dialyse aus dem Organismus entfernt werden.

Für weitere Hinweise siehe auch Abschnitt 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 arteriell 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 Eiweißbindungen und -verteilung nicht bekannt. Es kommt zu keiner Anhäufung in bestimmten Geweben (z. B. den Gefäßwänden).

Biotransformation

Nitroprussidnatrium wird rasch zu Cyanid abgebaut, 30–50 % 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<sup>-</sup>/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 LD<sub>50</sub> 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 gegebenen Hinweise unbedingt zu beachten sind.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

**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**

Lyophilisat-Ampulle in der Originalverpackung: 5 Jahre

Die vor Lichteinstrahlung geschützte gebrauchsfertige Zubereitung ist mindestens 12 Stunden haltbar.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Lyophilisat-Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die gebrauchsfertige Zubereitung vor Licht schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klinikpackungen mit 5 Ampullen mit Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Zubereitung der Infusionslösung

Das Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung (der Inhalt der braunen Ampulle entspricht 60 mg Nitroprussidnatrium 2 H<sub>2</sub>O) wird in Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glukoselösung gelöst. Diese konzentrierte Lösung ist 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 Ampulle ist bereits unterhalb des weißen Punktes angesägt. Ansägen ist deshalb nicht mehr erforderlich. Aufbrechen der Ampulle wie gewohnt.

Perfusor (siehe auch Dosierungstabelle in Abschnitt 4.2)

Bei Verwendung eines Perfusors werden zunächst 50 ml 5%ige Glukoselösung in eine 50 ml-Perfusorspritze aufgezogen. Die NIPRUSS®-Ampulle wird geöffnet und zu etwa drei Viertel des Volumens mit Glukoselösung aus der Perfusorspritze gefüllt. Wenn das Lyophilisat gelöst ist, wird die so hergestellte konzentrierte Lösung in die Perfusorspritze aufgezogen. Um Überdosierungen zu vermeiden, muss der Inhalt der Spritze durch Schütteln homogen gemischt werden.

Infusomat

Bei Verwendung eines Infusomaten wird der Inhalt einer Lyophilisat-Ampulle nach Auflösung in Wasser für Injektionszwecke oder 5%iger Glukoselösung in 250 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. Die dort angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten in ml pro Stunde werden bei der Verdünnung mit 250 ml Glukose 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.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ALTAMEDICS GmbH  
Eupener Strasse 135-137  
D-50933 Köln  
Telefon:+49-221-277 299-100  
Telefax:+49-221-277 299-110

**Mitvertrieb**

**Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH**  
Willstädter Strasse 30  
D-40549 Düsseldorf

Telefon: +49-211-52054-40  
Telefax: +49-211-52054-499

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6003808.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.10.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.08.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

ALT-Ni-inf-60-SPC-4.0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt