

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitrito de Sodio Hope 30 mg/ml Solución Inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 10 ml contiene 300 mg de nitrito de sodio (30 mg/ml). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución inyectable es una solución transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

El nitrito de sodio está indicado para su uso secuencial con tiosulfato de sodio para el tratamiento de la intoxicación aguda con cianuro que sea potencialmente mortal.

Cuando no se esté seguro del diagnóstico de intoxicación con cianuro, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos potencialmente mortales asociados con el nitrito de sodio frente a los beneficios potenciales, especialmente si el paciente no está al borde de la muerte.

El nitrito de sodio debe administrarse junto con una descontaminación adecuada y medidas de soporte (ver sección 4.4).

Se deben tener en cuenta las pautas establecidas en guías oficiales para el tratamiento de la intoxicación con cianuro.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para uso intravenoso. Para un solo uso.

##### Adultos

Se deben administrar por vía intravenosa 10 ml (300 mg) de nitrito de sodio (velocidad de 2,5 a 5 ml/minuto), seguidos inmediatamente de 50 ml (12,5 g) de tiosulfato de sodio (velocidad de 5 ml/minuto).

##### Poblaciones especiales

###### *Personas de edad avanzada*

No se requiere ningún ajuste de dosis específico en pacientes de mayor edad (edad > 65 años).

##### Población pediátrica

En lactantes y adolescentes (de 0 a 18 años), se deben administrar por vía intravenosa 0,2 ml/kg (6 mg/kg o 6-8 ml/m<sup>2</sup> de SC) de nitrito de sodio (velocidad de 2,5 a 5 ml/minuto) sin superar los 10 ml, seguido inmediatamente por 1 ml/kg de peso corporal (250 mg/kg o aproximadamente 30-40 ml/m<sup>2</sup> de SC) (velocidad de 2,5 a 5 ml/minuto) sin superar los 50 ml de dosis total de tiosulfato de sodio.

NOTA: Si no se observa respuesta al tratamiento en unos 30 o 60 minutos o si reaparecen los signos de intoxicación, repita el tratamiento después de 30 minutos de la administración inicial utilizando la mitad de la dosis original de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio.

En pacientes pediátricos diagnosticados de anemia, se recomienda reducir la dosis de nitrito de sodio de forma proporcional a la concentración de hemoglobina (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia renal y hepática

Aunque la seguridad y eficacia del nitrito de sodio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática, el nitrito de sodio se administra como terapia de emergencia en una situación aguda potencialmente mortal y no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

#### Forma de administración

El tratamiento completo de intoxicación aguda con cianuro requiere el apoyo a las funciones vitales. Puede que el cuidado intensivo exclusivo resulte un tratamiento suficiente sin la administración de antídotos en muchos casos de intoxicación con cianuro, especialmente en pacientes conscientes sin signos de toxicidad grave. La administración de antídotos contra el cianuro debe considerarse un complemento de las terapias de apoyo adecuadas, como asistencia respiratoria, soporte ventilatorio y soporte circulatorio. Las terapias de apoyo, incluida la administración de oxígeno, no deben retrasarse para administrar antídotos de cianuro.

El nitrito de sodio y el tiosulfato de sodio se administran por inyección intravenosa lenta. Los antídotos de cianuro deben administrarse tan pronto como sea posible después de que se haya establecido un diagnóstico de intoxicación aguda con cianuro potencialmente mortal. El tiosulfato de sodio puede administrarse poco después del tratamiento previo con un antídoto de cianuro de acción rápida, como nitrito de sodio o hidroxocobalamina. La presión sanguínea se debe controlar durante la infusión en adultos y niños. La velocidad de infusión se debe reducir si se detecta una hipotensión significativa.

Se deben examinar *visualmente* todos los medicamentos de administración parenteral para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de su administración, cuando lo permitan la solución y el envase.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento contra la intoxicación con cianuro debe incluir la atención inmediata a la permeabilidad de las vías respiratorias, la adecuación de la oxigenación y la hidratación, el soporte cardiovascular y el control de las convulsiones. Se deben considerar medidas de descontaminación basadas en la ruta de exposición.

El nitrito de sodio no sustituye la oxigenoterapia y no debe retrasar la configuración de las medidas anteriores.

La presencia y el alcance de la intoxicación con cianuro a menudo se desconocen inicialmente. No hay una prueba de sangre que confirme cianuro que sea rápida y esté ampliamente disponible. Las decisiones de tratamiento deben tomarse sobre la base de la historia clínica o los signos y síntomas de la intoxicación con cianuro.

El envenenamiento por cianuro puede deberse a la exposición al humo de incendios en espacios cerrados, inhalación, ingestión o exposición cutánea.

Las fuentes de envenenamiento por cianuro incluyen cianuro de hidrógeno y sus sales, cianógenos, incluidas plantas cianógenas, nitrilos alifáticos o exposición prolongada al nitroprusiato de sodio.

#### *Signos y síntomas de intoxicación con cianuro*

Los signos y síntomas comunes de intoxicación con cianuro incluyen: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, alteración del estado mental (confusión, desorientación), opresión en el pecho, disnea, taquipnea o

hiperpnea (temprana), bradipnea o apnea (tardía), hipertensión (temprana) o hipotensión (tardía), colapso cardiovascular, convulsiones o coma, midriasis y concentración plasmática de lactato  $> 8$  mmol/l.

En casos de víctimas múltiples como terrorismo o un desastre químico, los síntomas de pánico, como taquipnea y vómitos, pueden simular los primeros signos de envenenamiento por cianuro. La presencia de un estado mental alterado (confusión y desorientación) y/o midriasis sugiere una verdadera intoxicación por cianuro.

### *Inhalación de humo*

**No todas las víctimas de la inhalación de humo necesariamente tendrán envenenamiento por cianuro, pero pueden presentar quemaduras, traumas y exposición a sustancias tóxicas adicionales que agravan el cuadro clínico. Antes de administrar nitrito de sodio, se recomienda controlar a las personas afectadas en los siguientes casos:**

- **exposición al humo de fuego en un área cerrada**
- **hollín presente alrededor de la boca, la nariz y/o la orofaringe**
- **estado mental alterado**

En este contexto, la hipotensión y/o una concentración plasmática de lactato  $\geq 10$  mmol/l (más alta que la mencionada bajo los signos y síntomas debido a que el monóxido de carbono contribuye a la acidemia láctica) son muy indicativas de envenenamiento por cianuro. En presencia de los signos anteriores, el tratamiento con nitrito de sodio no debe retrasarse para obtener una concentración de lactato en plasma.

El nitrito de sodio se ha asociado con una hipotensión severa, metahemoglobinemia y la muerte en dosis inferiores al doble de las dosis terapéuticas recomendadas. Cuando no se tenga claro el diagnóstico de intoxicación con cianuro o no sea un paciente al borde de la muerte, se debe considerar especialmente la administración de nitrito de sodio si se sabe o se sospecha que el paciente tiene una reserva cardiovascular o de oxígeno disminuida (por ejemplo, víctimas de la inhalación de humo, anemia preexistente, pérdida de sangre sustancial, compromiso cardíaco o respiratorio) o tiene mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia (por ejemplo, deficiencia de metahemoglobina reductasa congénita).

### *Hipotensión*

Se debe supervisar de cerca la hemodinámica durante y después de la administración del nitrito de sodio, y se deben reducir las velocidades de infusión si se produce hipotensión. El nitrito de sodio se debe utilizar con precaución en presencia de otros medicamentos que puedan reducir la presión sanguínea.

### *Metahemoglobinemia*

En presencia de nitritos, la hemoglobina se convierte en metahemoglobina, que tiene una mayor afinidad de unión por el cianuro que la citocromo oxidasa. Si la metahemoglobinemia se vuelve excesiva ( $> 40\%$ ) el efecto del antídoto se anula ya que el transporte de oxígeno al tejido se ve afectado de manera significativa.

El nitrito de sodio se debería usar con precaución en personas con lesiones por inhalación de humo o intoxicación por monóxido de carbono porque se puede empeorar la hipoxia a causa de la formación de metahemoglobina.

Se deben controlar los niveles de metahemoglobina y se debe administrar oxígeno durante el tratamiento con nitrito de sodio siempre que sea posible.

Cuando se administra nitrito de sodio en seres humanos, se produce un amplio rango de concentraciones de metahemoglobina. Se han registrado concentraciones de metahemoglobina de hasta el 58 % después de administrar dos dosis de 300 mg de nitrito de sodio a un adulto. El nitrito de sodio se debe usar con precaución en presencia de otros medicamentos que puedan causar metahemoglobinemia, como la procaína y el nitroprusiato.

### *Anemia*

El nitrito de sodio se debe usar con precaución en pacientes adultos que padezcan anemia. Los pacientes adultos con anemia formarán más metahemoglobina (como porcentaje de la hemoglobina total) que las personas con volúmenes normales de glóbulos rojos. De manera óptima, estos pacientes deberían recibir una dosis reducida de nitrito de sodio proporcional a su capacidad de transporte de oxígeno. La siguiente tabla describe un régimen de dosificación en función de la concentración de hemoglobina. La dosis puede aumentarse para lograr el efecto deseado. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg (10 ml de una solución al 3%).

<b>Pacientes adultos: dosis inicial máxima de nitrito de sodio según el nivel de hemoglobina.</b>		
Hemoglobina (g/l)	Dosis inicial máxima de nitrito de sodio (mg)	Dosis inicial máxima de solución de nitrito de sodio al 3 % (ml)
70	153	5,1
80	174	5,8
90	195	6,5
100	216	7,2
110	237	7,9
120	258	8,6
130	279	9,3
140	300	10

#### *Población pediátrica*

Los neonatos y niños pueden ser más susceptibles que los adultos y los pacientes pediátricos de más edad a la metahemoglobinemia severa cuando se administra nitrito de sodio. Se deben seguir directrices de dosificación reducida en pacientes pediátricos en función del peso y la concentración de hemoglobina. Para niños con un peso menor a 25 kg, donde se sospecha anemia, se recomienda reducir la dosis de nitrito de sodio en relación con la medición de la hemoglobina. La siguiente tabla describe un régimen de dosificación en función de la concentración de hemoglobina.

<b>Niños con un peso menor a 25 kg: dosis inicial máxima de nitrito de sodio según el nivel de hemoglobina.</b>		
Hemoglobina (g/l)	Dosis inicial máxima de nitrito de sodio (mg/kg)	Dosis inicial máxima de solución de nitrito de sodio

		al 3 % (ml/kg)
70	5,8	0,19
80	6,6	0,22
90	7,5	0,25
100	8,8	0,27
110	9,1	0,3
120	10	0,33
130	10,8	0,36
140	11,6	0,39

#### *Deficiencia de G6PD*

Dado que los pacientes con deficiencia de G6PD presentan un mayor riesgo de crisis hemolítica con la administración de nitrito de sodio, se deberán considerar tratamientos alternativos para estos pacientes. En los pacientes que presenten una deficiencia de G6PD, o se sospeche que puedan presentarla, se debe controlar una caída aguda de los hematocritos. Los pacientes con deficiencia de G6PD que reciban nitrito de sodio pueden necesitar una exsanguinotransfusión.

Cada dosis de 300 mg de nitrito de sodio contiene aproximadamente 100 mg de sodio.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Se puede producir una posible interacción con hidroxocobalamina. El nitrito de sodio no debe administrarse conjuntamente con hidroxocobalamina en la misma línea de inyección.

El nitrito de sodio se debe usar con precaución en presencia de otros medicamentos que puedan causar metahemoglobinemia, como la procaína y el nitroprusiato. También se debe utilizar con precaución en presencia de otros medicamentos que puedan reducir la presión sanguínea.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

De acuerdo con la experiencia previa en seres humanos, se sospecha que el nitrito de sodio causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales no revelan efectos nocivos directos o indirectos en relación con la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

El nitrito de sodio no se debería usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la paciente requiera el tratamiento con nitrito de sodio.

##### Lactancia

Se desconoce si el nitrito de sodio se excreta en la leche materna. No se puede excluir que haya riesgo para el lactante.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con nitrito de sodio.

##### Fertilidad

No hay datos de fertilidad sobre el uso de nitrito de sodio en animales.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

#### 4.8. Reacciones adversas

No se ha realizado ningún ensayo clínico controlado para evaluar de forma sistemática el perfil de reacciones adversas del nitrito de sodio.

La literatura médica ha indicado las siguientes reacciones adversas asociadas con la administración de nitrito de sodio. Estas reacciones adversas no se registraron en el contexto de ensayos controlados o con unas metodologías de supervisión y registro completas para las reacciones adversas. Por lo tanto, no se puede evaluar la frecuencia de aparición de estas reacciones adversas.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos y vasculares	Desconocida	Síncope, hipotensión*, taquicardia, palpitaciones, disritmia*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocida	Metahemoglobinemia*
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza, mareos, visión borrosa, confusión, convulsiones, coma*
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Náusea, vómitos, dolor abdominal
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Desconocida	Taquipnea, disnea
Trastornos de la piel	Desconocida	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Desconocida	Ansiedad, diaforesis, mareo, hormigueo en el lugar de punción, cianosis, acidosis

#### \*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha registrado hipotensión severa, metahemoglobinemia, disritmias cardíacas, coma y la muerte en pacientes sin una intoxicación con cianuro potencialmente mortal pero que fueron tratados con una inyección de nitrito de sodio con dosis inferiores al doble de la recomendada para el tratamiento de la intoxicación con cianuro.

#### 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

Las dosis elevadas de nitrito de sodio pueden provocar hipotensión severa y niveles tóxicos de metahemoglobina que pueden causar un colapso cardiovascular.

Se ha notificado que la administración de nitrito de sodio causa o contribuye de forma significativa a la mortalidad en adultos con dosis orales de hasta 1 g y dosis intravenosas de hasta 600 mg. Se ha notificado una muerte atribuida al nitrito de sodio después de la administración de una dosis para adulto (300 mg intravenosos seguidos de una segunda dosis de 150 mg) a un niño de 17 meses.

La cianosis puede resultar evidente con un nivel de metahemoglobina del 10-20 %. Se pueden detectar otros síntomas y signos clínicos de la toxicidad de nitrito de sodio (ansiedad, disnea, náusea y taquicardia) con unos niveles de metahemoglobina del 15 %. Se pueden ver signos y síntomas más graves, incluidas disritmias cardíacas, fallo circulatorio y depresión del sistema nervioso central con un aumento de los niveles de metahemoglobina; los niveles superiores al 70 % suelen ser mortales. (Ver sección 4.4)

El tratamiento por sobredosis incluye oxígeno suplementario y medidas de soporte como la exsanguinotransfusión. En la literatura médica, se ha descrito el tratamiento para una metahemoglobinemia severa con azul de metileno por vía intravenosa; sin embargo, también puede provocar la liberación de la unión del cianuro con la metahemoglobina. Dado que parece que la hipotensión está mediada principalmente por un aumento en la capacitancia venosa, las medidas para aumentar el retorno venoso pueden resultar las más adecuadas para tratar la hipotensión.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antídotos, código ATC: V03AB08 (nitrito de sodio)

#### Mecanismo de acción

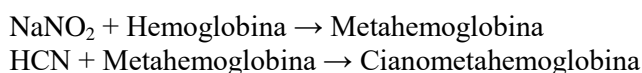
La exposición a una dosis alta de cianuro puede causar la muerte en minutos por la inhibición del citocromo oxidasa, lo que resulta en la parada de la respiración celular. Específicamente, el cianuro se une rápidamente con el citocromo a3, un componente del complejo citocromo c oxidasa en la mitocondria. La inhibición del citocromo a3 evita que la célula utilice oxígeno y fuerza el metabolismo anaeróbico, lo que da como resultado la producción de lactato, hipoxia celular y acidosis metabólica. En una intoxicación aguda masiva con cianuro, el mecanismo de la toxicidad también puede incluir otros sistemas enzimáticos.

La sinergia resultante del tratamiento de la intoxicación con cianuro con la combinación de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio es el resultado de las diferencias en sus mecanismos primarios de acción como antídotos para la intoxicación con cianuro.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Nitrito de sodio*

Se considera que el nitrito de sodio ejerce su efecto terapéutico al reaccionar con la hemoglobina para formar metahemoglobina, una forma oxidada de la hemoglobina incapaz de transportar oxígeno pero con alta afinidad por el cianuro. El cianuro se une con la metahemoglobina preferentemente sobre citocromo a3, formando la cianometahemoglobina no tóxica. La metahemoglobina desplaza el cianuro del citocromo oxidasa, lo que permite reanudar el metabolismo aeróbico. La reacción química es la siguiente:

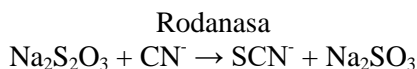


También se ha indicado que la vasodilatación supone al menos una parte del efecto terapéutico del nitrito de sodio. Se ha sugerido que la metahemoglobinemia inducida por el nitrito de sodio puede ser más eficaz frente a la intoxicación con cianuro que los niveles comparables de metahemoglobinemia inducidos por otros oxidantes. Además, parece que el nitrito de sodio conserva parte de su eficacia incluso cuando la formación de metahemoglobina se inhibe con azul de metileno.



### *Tiosulfato de sodio*

La ruta principal de detoxificación del cianuro endógeno es por transulfuración enzimática a tiocianato (SCN<sup>-</sup>), que es relativamente no tóxico y se excreta directamente en la orina. Se considera que el tiosulfato de sodio sirve como donante de sulfuro en la reacción catalizada por la enzima rodanasa, mejorando así la detoxificación endógena del cianuro en la siguiente reacción química:



### Eficacia clínica y seguridad

No se ha realizado ningún ensayo clínico controlado para evaluar de forma sistemática la eficacia clínica y seguridad del nitrito de sodio.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La administración intravenosa del nitrito de sodio presenta una biodisponibilidad absoluta.

### Distribución

Después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 290-370 mg de nitrito de sodio, la vida media notificada fue de aproximadamente 40 minutos.

### Biotransformación y eliminación

El nitrito de sodio es un potente oxidante y reacciona rápidamente con la hemoglobina para formar metahemoglobina. No se ha estudiado bien la farmacocinética del nitrito de sodio libre en seres humanos. Se ha notificado que aproximadamente el 40 % del nitrito de sodio se excreta sin modificar en la orina mientras que el 60 % restante se metaboliza a amoníaco y otras moléculas pequeñas relacionadas.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Se han notificado incompatibilidades químicas entre el nitrito de sodio y la hidroxocobalamina y estos medicamentos no se deben administrar al mismo tiempo por la misma línea intravenosa. No se ha notificado ninguna incompatibilidad química entre el tiosulfato de sodio y el nitrito de sodio al ser administrados de forma secuencial a través de la misma línea intravenosa.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años

Desde el punto de vista microbiológico, la solución de nitrito de sodio para inyección debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.



#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar por encima de 25 °C.

Mantenga el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase de Nitrito de Sodio Hope 30 mg/ml Solución Inyectable contiene un vial de cristal de 10 ml de un solo uso de solución inyectable de nitrito de sodio de 30 mg/ml (contiene 300 mg de nitrito de sodio). Cada vial de cristal incluye un tapón de clorobutilo y un tapón de aluminio con una tapa de plástico.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación. 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.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hope Pharmaceuticals, Ltd.  
9 Cherrywood  
Tallanstown  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Marzo 2019

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2021