

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tiosulfato de Sodio Hope 250 mg/ml Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 50 ml contiene 12,5 g de tiosulfato de sodio (250 mg/ml).

Excipiente(s) con efecto conocido:

3,6 g de sodio en 50 ml de solución inyectable.

115 mg de potasio en 50 ml de solución inyectable.

140 mg de ácido bórico en 50 ml de solución inyectable.

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 tiosulfato de sodio está indicado para su uso secuencial con hidroxocobalamina o nitrito 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 tiosulfato de sodio frente a los beneficios potenciales, especialmente si el paciente no está al borde de la muerte.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para uso intravenoso. Para un solo uso.

Adultos

Dosis inicial: se debe 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).

Alternativamente, una dosis inicial de 5 g de hidroxocobalamina administrada como una infusión intravenosa durante 15 minutos seguida 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/m² 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/m² de SC) (velocidad de 2,5 a 5 ml/minuto) sin superar los 50 ml de dosis total de tiosulfato de sodio.

Alternativamente, en lactantes a adolescentes (de 0 a 18 años), la dosis inicial de hidroxocobalamina es de 70 mg/kg de peso corporal sin superar los 5 g, seguido de 1 ml/kg de peso corporal (250 mg/kg o aproximadamente 30-40 ml/m² 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 adultos y pediátricos diagnosticados con anemia, se recomienda que la dosis de nitrito de sodio se reduzca proporcionalmente a la concentración de hemoglobina (ver sección 4.4 de la Ficha Técnica del Nitrito de Sodio).

Insuficiencia renal y hepática

Aunque la seguridad y eficacia del tiosulfato de sodio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática, el tiosulfato 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 tiosulfato 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 la presencia de 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 tiosulfato 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 ≥ 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 tiosulfato de sodio no debe retrasarse para obtener una concentración de lactato en plasma.

El medicamento de tiosulfato de sodio puede contener trazas de impurezas de sulfito de sodio. La presencia de trazas de sulfitos en este producto no debe impedir su administración para el tratamiento de situaciones de emergencia, incluso si el paciente presenta sensibilidad al sulfito.

Cada dosis de 12,5 g de tiosulfato de sodio contiene aproximadamente 3,6 g de sodio, lo que equivale al 180 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Cada dosis de 12,5 g de tiosulfato de sodio también contiene 115 mg de potasio y 140 mg de ácido bórico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay muy pocos datos o ninguno (menos de 300 resultados de embarazo) sobre el uso de tiosulfato de sodio en embarazadas. Los estudios en animales no revelan efectos nocivos directos o indirectos en relación con la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de tiosulfato de sodio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el tiosulfato 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 tiosulfato de sodio.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad sobre el uso de tiosulfato 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 tiosulfato de sodio.

La literatura médica ha indicado las siguientes reacciones adversas asociadas con la administración de tiosulfato 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	Hipotensión
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza, desorientación
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Náuseas*, vómitos*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocida	Tiempo de sangrado prolongado*
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Desconocida	Gusto salado en la boca, sensación de calor en el cuerpo

*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Náuseas y vómitos

En seres humanos, la administración rápida de soluciones concentradas o soluciones que no estén acabadas de preparar, y la administración de grandes dosis de tiosulfato de sodio se han asociado con una mayor incidencia de náuseas y vómitos. Sin embargo, la administración de 0,045 g de tiosulfato de sodio por kilogramo hasta un máximo de 15 g en una solución del 10-15 % durante 10-15 minutos se asoció con náuseas y vómitos en 7 de 26 pacientes sin intoxicación con cianuro concomitante.

Tiempo de sangrado prolongado

En una serie de 11 sujetos humanos, una sola infusión intravenosa de 50 ml de tiosulfato de sodio al 50 % se asoció con un aumento del tiempo de coagulación 1-3 días después de la administración. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en otros parámetros hematológicos.

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

Se dispone de información limitada sobre los efectos de grandes dosis de tiosulfato de sodio en seres humanos. La administración oral de 3 g de tiosulfato de sodio al día durante 1-2 semanas en seres humanos dio como resultado una reducción de la saturación del oxígeno arterial con aire ambiental de hasta el 75 %, provocada por un desplazamiento a la derecha en la curva de oxígeno-hemoglobina. Los sujetos volvieron a las saturaciones de oxígeno iniciales 1 semana después de la discontinuación del tiosulfato de sodio. Se ha notificado que una sola administración intravenosa de 20 ml de tiosulfato de sodio al 10 % no modificó las saturaciones de oxígeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antídotos, código ATC: V03AB06 (tiosulfato 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.

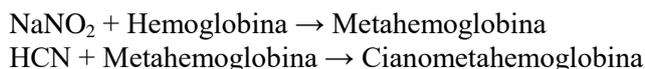
La sinergia resultante del tratamiento de la intoxicación con cianuro con la combinación de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio es el resultado de las diferencias en sus mecanismos primarios de acción como antídotos para la intoxicación con cianuro.

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

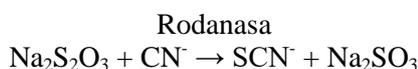
desplaza el cianuro del citocromo oxidasa, lo que permite reanudar el metabolismo aeróbico. La reacción química es la siguiente:



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⁻), 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 tiosulfato de sodio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El tiosulfato de sodio administrado por vía oral no presenta absorción sistémica. La inyección intravenosa de tiosulfato de sodio presenta una biodisponibilidad absoluta.

Distribución

El tiosulfato de sodio se distribuye rápidamente por el fluido extracelular después de la administración intravenosa. El volumen de distribución del tiosulfato de sodio es de 150 ml/kg.

Biotransformación y eliminación

La mayoría del tiosulfato se oxida en sulfato o se incorpora a los compuestos de sulfuro endógenos; una pequeña parte se excreta a través de los riñones. Aproximadamente el 20-50 % del tiosulfato administrado de forma exógena se elimina sin modificar a través de los riñones. Después de una inyección intravenosa de 1 g de tiosulfato de sodio a los pacientes, la semivida indicada del tiosulfato de sodio en suero fue de 20 minutos. Sin embargo, después de una inyección intravenosa de una dosis considerablemente más alta de tiosulfato de sodio (150 mg/kg, es decir, 9 g para 60 kg de peso corporal) en hombres adultos saludables, la semivida de eliminación registrada fue de 182 minutos.

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

Ácido bórico
Cloruro de potasio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio o ácido bórico para el ajuste del pH

6.2. Incompatibilidades

Se han notificado incompatibilidades químicas entre el tiosulfato 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 tiosulfato 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 a más de 25 °C.

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 Tiosulfato de Sodio Hope 250 mg/ml Solución Inyectable contiene un vial de cristal de 50 ml de un solo uso de solución inyectable de tiosulfato de sodio de 250 mg/ml (contiene 12,5 g de tiosulfato de sodio). Cada vial de vidrio 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 Cherry wood
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

Abril 2018