

1. IME ZDRAVILA

Neophyr 225 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni
[Neophyr 450 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni]
[Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dušikov oksid 225 ppm mol/mol
[Dušikov oksid 450 ppm mol/mol]
[Dušikov oksid 1000 ppm mol/mol]

Dušikov oksid (NO) 225 ppm mol/mol:
0,225 ml dušikovega oksida (NO) v
999,775 ml dušika (N₂).

[Za dušikov oksid (NO) 450 ppm mol/mol:
0,450 ml dušikovega oksida (NO) v
999,55 ml dušika (N₂).]

[Za dušikov oksid (NO) 1000 ppm mol/mol:
1 ml dušikovega oksida (NO) v
999 ml dušika (N₂).]

2-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku do 150 barov, vsebuje 300 l plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15°C.

10-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku do 150 barov, vsebuje 1500 l plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15°C.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni
Brezbarvni plin brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Neophyr je, skupaj s podporo dihanju in drugimi ustreznimi zdravilnimi učinkovinami, indicirano:

- za zdravljenje novorojenčkov, rojenih po vsaj 34. tednih nosečnosti, s hipoksično dihalno odpovedjo, povezano s kliničnimi ali ehokardiografskimi znaki pljučne hipertenzije, z namenom izboljšanja oksigenacije in zmanjšanja potrebe po zunajtelesni membranski oksigenaciji.
- kot del zdravljenja perioperativne pljučne hipertenzije pri odraslih, novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, povezane s srčnim kirurškim posegom, z namenom selektivnega znižanja tlaka v pljučni arteriji ter izboljšanja delovanja desnega prekata in oksigenacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčkov (PPHN)

Predpisovanje dušikovega oksida mora biti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z intenzivno nego novorojenčkov.

Predpisovanje naj bo omejeno na tiste neonatalne enote, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo Neophyr se sme uporabljati le, če ga je predpiše neonatolog.

Zdravilo Neophyr se lahko uporablja pri predihavanju novorojenčkov, ki potrebujejo podporo >24 ur. Zdravilo Neophyr se lahko uporablja samo potem, ko je bila optimizirana podpora pri dihanju. To vključuje optimiziranje dihalnega volumna/tlakov in okrepitev pljuč (surfaktant, visokofrekvenčno predihavanje ter pozitivni in ekspiratorni tlak).

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami iz kardiotorakalne anestezije in intenzivne nege. Predpisovanje mora biti omejeno samo na tiste kardiotorakalne enote, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo Neophyr se sme uporabljati le, če ga predpiše zdravnik anesteziist ali zdravnik intenzivne nege.

Odmerjanje

Odmerjanje bo določeno glede na zdravstveno stanje pacienta.

Zaradi potencialnega tveganja za nastanek NO₂, se mora izvajati stalni nadzor NO₂.

Perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčkov (PPH)

Novorojenčki, ki so rojeni po vsaj 34. tednih nosečnosti: največji priporočljivi odmerek zdravila Neophyr je 20 ppm in se ga ne sme prekoračiti. Začnite takoj, ko je mogoče, in v prvih 4-24 urah zdravljenja postopoma zmanjšajte odmerek na 5 ppm ali manj, titrirajte ga glede na potrebe posameznega pacienta, dokler klinični parametri (oksigenacija, pljučni arterijski tlak) niso znotraj zelenih meja. Zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom vzdržujte na 5 ppm, dokler se ne opazi izboljšanja oksigenacije novorojenčka tako, da je delež vdihnjene kisika zmanjšan pod 60% (FiO₂ < 0,60).

Zdravljenje lahko traja do 96 ur oziroma dokler ni odpravljena desaturacija s kisikom in je pacient pripravljen na postopno prekinitev zdravljenja z zdravilom Neophyr. Trajanje zdravljenja mora biti omejeno na čim krajši možni čas. Trajanje zdravljenja je različno, vendar je običajno krajše od 4 dni. Če ne pride do odziva na vdihavanje dušikovega oksida, glejte poglavje 4.4.

Prekinitev zdravljenja

Uporabo zdravila Neophyr prekinite po znatnem zmanjšanju podpore dihanju oziroma po 96 urah zdravljenja. Ko se odločite prekiniti zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom, zmanjšajte odmerek na 1 ppm v roku 30 minut do ene ure. Če se med uporabo zdravila Neophyr v odmerku 1 ppm oksigenacija ne spremeni, povečajte FiO₂ za 10 %, prekinite uporabo zdravila Neophyr, in pri novorojenčku skrbno opazujte morebiten pojav znakov hipoksemije. Če se oksigenacija zniža za >20 %, morate znova uvesti zdravljenje z zdravilom Neophyr v odmerku 5 ppm in o možnosti prekinitve zdravljenja znova premisliti po 12 do 24 urah. Pri otrocih, pri katerih zdravljenja z zdravilom Neophyr ne morete prekiniti po 4 dneh, je potrebno opraviti temeljite diagnostične preiskave za druge bolezni.

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Zdravilo Neophyr se lahko uporablja samo potem, ko je bila optimizirana konservativna podpora. Zdravilo Neophyr se mora dajati ob skrbnem spremljanju hemodinamike in oksigenacije.

Novorojenčki, dojenčki, malčki, otroci in mladostniki, v starosti 0-17 let

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 10 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 20 ppm, če manjši odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem zmanjšanem odmerku ostaneta ustrezna.

Klinični podatki, ki podpirajo predlagani odmerek pri otrocih in mladostnikih, starih od 12 do 17 let, so omejeni.

Odrasli

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 20 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 40 ppm, če manjši odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če tlak pljučne arterije in sistemska arterijska oksigenacija pri tem zmanjšanem odmerku ostaneta ustrezna.

Učinki inhalacijskega dušikovega oksida so hitri, znižanje tlaka pljučne arterije in izboljšanje oksigenacije se pojavi v 5-20 minutah. Če odziv ni zadosten, se odmerek lahko titrira po najmanj 10 minutah.

Če se po 30 minutah poskusnega zdravljenja ne pojavijo nobeni koristni fiziološki učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje se začne kadarkoli med perioperativnim postopkom za znižanje pljučnega tlaka. V kliničnih študijah se je zdravljenje pogosto začelo pred odklopom s srčno-pljučnega obklopa. Inhalacijski dušikov oksid se je v perioperativnem okolju dajal za časovna obdobja do 7 dni, navadno pa zdravljenje traja od 24 do 48 ur.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Neophyr ter ventilatorsko in inotropno podporo je treba prekiniti takoj, ko se hemodinamika stabilizira. Prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom je treba opraviti po korakih. Odmerek je treba postopoma zmanjšati na 1 ppm v 30 minutah, pri tem je treba skrbno spremljati sistemske in centralni tlak, potem pa sistem izklopiti. Prekinitev je treba opraviti vsaj 12 ur po stabilizaciji bolnika z majhnim odmerkom zdravila Neophyr.

Prehitra prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom predstavlja tveganje za povratno povišanje tlaka v pljučni arteriji, kar posledično povzroči nestabilnost krvnega obtoka.

Dodatne informacije v zvezi s posebnimi populacijami:

V zvezi s priporočenim prilagajanjem odmerjanja pri posebnih populacijah, kot so ljudje z okvaro ledvic ali jeter ali starejše osebe, ni nobenih ustreznih podatkov. Pri teh populacijah je priporočena previdnost.

Varnost in učinkovitost inhalacijskega dušikovega oksida pri prezgodaj rojenih nedonošenčkih, rojenih pred 34. tednom nosečnosti, še nista bili dokazani, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe za inhaliranje

Način uporabe zdravila Neophyr lahko vpliva na toksične lastnosti zdravila. Zato je potrebno slediti priporočilom za njegovo uporabo.

Dušikov oksid se običajno dovaja bolnikom z mehanskim predihavanjem z mešanico kisika/zraka po razredčenju z uporabo odobrene naprave za dovajanje dušikovega oksida (naprava odobrena za klinično rabo v skladu s standardi Evropske skupnosti, z oznako CE). Neposredno endotrahealno dovajanje brez razredčitve je kontraindicirano zaradi tveganja lokalne poškodbe sluznične membrane ob stiku s plinom.

Dušikov oksid (NO) mora biti z drugimi plini v ventilacijskem sistemu pravilno zmešan. Priporočljivo je, da zagotovite čim krajši možni čas stika med dušikovim oksidom in kisikom v inspiracijskih ceveh in s tem omejite tveganje za nastanek toksičnih derivatov oksidacije v inhaliranem plinu. Priporočljivo je, da je razredčen dušikov oksid doveden v inspiracijsko cev ventilacijskega sistema in za vlažilnikom.

Sistem za dovajanje mora zagotavljati stalno koncentracijo vdihanega zdravila Neophyr, ne glede na ventilacijsko opremo in uporabljen način ventilacije.

Da bi se izognili napakam pri odmerjanju, mora biti koncentracija vdihanega zdravila Neophyr v inspiracijski cevi blizu bolnika in pri vrhu/koncu endotrahealne cevi stalno nadzorovana. Koncentracija dušikovega dioksida (NO₂) in FiO₂ mora biti na istem mestu prav tako nadzorovana z umerjenimi in odobrenimi (z oznako CE) nadzornimi napravami.

Koncentracija NO₂ v vdihani mešanici mora biti čim nižja. Če koncentracija NO₂ preseže 1 ppm, mora biti odmerek zdravila Neophyr in/ali FiO₂ zmanjšan, pri tem mora biti izključena vsaka možnost okvare v sistemu dovajanja.

Zaradi bolnikove varnosti je potrebno poskrbeti za ustrezne alarme za zdravilo Neophyr (± 2 ppm predpisanega odmerka), NO₂ (največ 1 ppm) in FiO₂ (± 0.05).

Če pride do nenačrtovane spremembe v koncentraciji zdravila Neophyr, je potrebno opraviti pregled sistema za dovajanje zaradi morebitnih nepravilnosti in ponovno umeriti analizator.

Tlak v jeklenki z zdravilom Neophyr je potrebno spremljati, da lahko zamenjate jeklenko brez prekinitve ali spremembe zdravljenja. Na razpolago mora biti nadomestna jeklenka, da se zagotovi pravočasna zamenjava.

V primeru okvare sistema ali prekinitve električnega toka, mora biti na voljo nadomestno napajanje z baterijo in nadomestni sistem za dovajanje dušikovega oksida. Električno napajanje nadzornih naprav mora biti neodvisno od delovanja naprave za dovajanje.

Zdravljenje z zdravilom Neophyr mora biti pri prevozu bolnika in med oživljanjem mogoče tudi z mehanskim in ročnim predihavanjem. Zdravnik mora imeti dostop do bližine glave bolnika, da lahko namesti nadomestni sistem za dovajanje dušikovega oksida.

Nadzor nastanka dušikovega dioksida

Dušikov dioksid (NO₂) hitro nastaja v plinskih mešanica, ki vsebujejo dušikov oksid (NO) in kisik (O₂). V reakciji med dušikovim oksidom in kisikom nastaja dušikov dioksid (NO₂) v različnih količinah, odvisno od koncentracije dušikovega oksida (NO) in kisika (O₂). Dušikov dioksid (NO₂) je strupen plin, ki lahko sproži vnetno reakcijo v dihalih, zato je treba pozorno spremljati njegovo nastajanje.

Tik pred začetkom zdravljenja oz. uporabe morate pri vsakem bolniku opraviti ustrezen postopek, s katerim sistem očistite NO₂.

Koncentracija NO₂ mora biti čim nižja in vedno manjša od 0,5 ppm. Če je koncentracija NO₂ večja od 0,5 ppm, je treba pregledati sistem za dovajanje zaradi neustreznosti, ponovno umeriti analizator NO₂ ter po možnosti znižati koncentracijo zdravila Neophyr in FiO₂.

Če pride do nepričakovane spremembe v koncentraciji zdravila Neophyr, je treba oceniti motnje v delovanju sistema za dovajanje in ponovno umeriti analizator.

Nadzor nastajanja methemoglobina (MetHb)

Po vdihavanju dušikovega oksida sta končna presnovka v sistemskem obtoku methemoglobin in nitrat. Nitrat se v glavnem izloča preko sečil, količino methemoglobina pa zmanjša methemoglobin-reduktaza.

Znano je, da je aktivnost methemoglobin-reduktaze pri novorojenčkih in dojenčkih manjša kot pri odraslih, zato je potrebno spremljati koncentracije methemoglobina v krvi. Koncentracijo methemoglobina morate izmeriti v roku ene ure po začetku zdravljenja z zdravilom Neophyr z uporabo analizatorja, ki zanesljivo razlikuje med fetalnim hemoglobinom in methemoglobinom. Če je koncentracija methemoglobina večja od 2,5 %, zmanjšajte odmerek zdravila Neophyr, poleg tega pa razmislite o uporabi reducentov, kot je metilensko modro. Čeprav se koncentracije methemoglobina po nizki začetni vrednosti redko znatno povečajo, iz previdnosti ponovite merjenje methemoglobina vsakih 12-24 ur.

Pri odraslih, pri katerih se bo opravil kirurški poseg na srcu, je treba eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom Neophyr izmeriti raven methemoglobina. Če se frakcija methemoglobina poviša na raven, ki lahko ogrozi zadostno prejemanje kisika, je treba odmerek zdravila Neophyr zmanjšati ter razmisliti o uporabi reducentov, kot je metilensko modro.

Meje poklicne izpostavljenosti za zdravstveno osebje

Mejna vrednost izpostavljenosti dušikovemu oksidu (povprečna izpostavljenost) za zdravniško osebje je določena z delovno zakonodajo in je 25 ppm za obdobje 8 ur (30 mg/m³) in ustrezna omejitev za NO₂ je 2-3 ppm (4-6 mg/m³) v večini evropskih držav. Z ekstrapolacijo teh omejitev za enote intenzivne nege, kjer je vdihavanje NO možno ves čas v obdobju 24 ur, bi bilo preudarno ravni NO₂ v ozračju vzdrževati pod 1,5 ppm.

Obvezen je stalni nadzor vrednosti NO₂ v ozračju.

Usposabljanje za uporabo

Ključni elementi, ki jih je treba zajeti pri usposabljanju zdravstvenega osebja, so opisani v nadaljevanju.

Pravilna namestitvev in priključitev

- Priključitev na jeklenko in na napeljavo respiratorja za dihanje pri bolniku.

Delovanje

- Postopek preverjanja pred uporabo (niz korakov, potrebnih tik pred začetkom uporabe pri vsakem bolniku, da se prepričate, ali sistem deluje pravilno in je očiščen NO₂)
- Nastavitev naprave za dovajanje pravilne koncentracije dušikovega oksida
- Nastavitev nadzornih naprav za alarmne signale pri visokih in nizkih koncentracijah NO, NO₂ in O₂
- Uporaba ročnega nadomestnega sistema za dovajanje
- Postopki pravilne menjave jeklenk in čiščenja sistema
- Alarmi za odpravljanje napak
- Umerjanje nadzornih naprav za NO, NO₂ in O₂
- Mesečni postopki preverjanja delovanja sistema

4.3 Kontraindikacije

- Novorojenčki, za katere je znano, da so odvisni od desno-levega šanta ali z izrazitim levo-desnim šantom.
- Bolniki s prirojenim ali pridobljenim pomanjkanjem methemoglobin-reduktaze (MetHb reduktaza) ali glukoze-6-fosfatdehidrogenaze (G6PD).
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnostni ukrepi, potrebni za preprečevanje izpostavljenosti pri zdravljenju z vdihavanjem zdravila Neophyr

- Ob pripravi in uporabi zdravila Neophyr je potrebno slediti standardnim operativnim postopkom.
- Na ventilacijske sisteme namestite zbiralne sisteme za lovljenje bolnikovega izdihanega zraka.
- Med usposabljanjem zdravstvenih delavcev za zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom jemljite vzorce zraka.
- Lahko se priskrbi prenosne osebne alarmne naprave, ki ob dvigu ravni NO ali NO₂ nad poklicne varnostne meje, osebje opozorijo.

Varnostni ukrepi za preprečevanje nenamernega praznjenja jeklen in nadaljnji ukrepi

Spontano uhajanje dušikovega oksida iz jeklenke je zaradi temeljitega nadzora pri polnjenju zelo redko. Če jeklenka pade, tako da se poškoduje ventil, lahko pride do nenamernega izpusta. Da se to prepreči:

- mora zdravstveno osebje vedno zagotoviti, da je plinska jeklenka v pokončnem položaju ter poskrbeti, da je trdno pritrjena, da se tako prepreči njen padec ali prevrnitev.
- je treba z jeklenkami ravnati previdno, in pri tem paziti, da jih ne premetavate ali da vam ne padejo.
- jeklenke premikajte samo z uporabo ustreznih vozil primerne velikosti ter z namensko opremo.
- če pride do nenamernega izpusta, se uhajajoči plin NO lahko prepozna po značilni oranžno-rjavi barvi in ostrem, sladkem in kovinskem vonju. Priporočljivo je odpreti okna in prostor zapustiti.
- mora biti v shrambah in omarah nameščen ventilator, ki omogoča izhajanje plina neposredno na prosto, izven objekta, za vzdrževanje negativnega tlaka na območju skladiščenja jeklenke.

- koristna je lahko namestitev nadzornih sistemov za NO in N₂ za stalen nadzor koncentracij NO in N₂ v zaprtih prostorih skladiščenja jeklenk NO in v območjih, kjer poteka zdravljenje respiratornih obolenj. Ti sistemi v primeru nenadnega izpusta zaposlene opozorijo (dušik lahko izpodrine okoliški zrak in zmanjša nivo kisika v okolju).

Ocenjevanje odziva na zdravljenje

Del novorojenčkov, rojenih po vsaj 34. tednih nosečnosti, s hipoksično dihalno odpovedjo, povezano s kliničnimi ali ehokardiografskimi znaki pljučne hipertenzije, se ne odziva na zdravljenje z vdihavanjem NO. Razpon oseb, ki se ne odzivajo na zdravljenje, je med 30% in 45%, odvisno od vnaprej določenih kliničnih vrednosti za ugoden odziv. Običajni indikatorji odziva vključujejo 20% povečanje indeksa oksigenacije in/ali 20% zmanjšanje tlaka v pljučni arteriji. Pri otrocih je bil ugotovljen manjši odziv v oksigenaciji pri novorojenčkih z mekonijskim aspiracijskim sindromom. V kliničnih preizkušanjih ni bila dokazana učinkovitost inhalacijskega NO pri bolnikih s prirojeno diafragmalno hernijo.

Če je klinični odziv po 4-6 urah dovajanja zdravila Neophyr ocenjen kot neustrezen, je potrebno upoštevati naslednje:

- Če se bolnikovo stanje, ki je bilo opredeljeno po vnaprej izbranih kriterijih, še naprej slabša ali ni nobenega izboljšanja, je potrebno pretehtati možnost uporabe rešilnega sistema, kot je zunajtelesna membranska oksigenacija (ZTMO/ECMO - *Extracorporeal membranous oxygenation*), če je ta indicirana in možna. Stalno visoke ravni oksigenacijskega indeksa (>20) ali alveolarno-arterijskega gradienta za kisik (AaO₂ > 600) po 4 urah zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom kažejo na nujen pričetek zdravljenja z ZTMO.
- V primeru neodziva na dovajanje zdravila Neophyr, je potrebno prenehati z zdravljenjem, vendar zdravljenja ne smemo nenadno prekiniti, ker bi se lahko povečal tlak v pljučni arteriji (PAP) in/ali poslabšala oksigenacija krvi (PaO₂). Obe situaciji se lahko pojavita tudi pri novorojenčkih, pri katerih ni bilo očitnega odziva na zdravljenje z zdravilom Neophyr. Postopno prekinjanje vdihavanja dušikovega oksida mora biti opravljeno previdno (Glejte 4.2 Odmerjanje in način uporabe: Prekinitev zdravljenja).
- Pri bolnikih, ki bodo premeščeni v drugo bolnišnico, zagotovite možnost dovajanja dušikovega oksida med prevozom, da preprečite poslabšanje zdravstvenega stanja ob nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Neophyr.

Nadzor ventrikularne funkcije

V povezavi z interventrikularno ali interatrijsko komunikacijo, vdihavanje zdravila Neophyr povzroči povečanje levo-desnega šanta zaradi vazodilatacijskega učinka dušikovega oksida v pljučih.

Povečanje pljučnega krvnega pretoka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem levega prekata lahko povzroči srčno popuščanje in nastanek pljučnega edema. Skrben nadzor minutnega volumna srca, tlaka v levem preddvoru, ali pljučnega zagozditvenega (kapilarnega) tlaka v arteriji je v tej situaciji pomemben. Zato je pred uporabo dušikovega oksida priporočljivo opraviti kateterizacijo pljučne arterije ali ehokardiografsko preiskavo osrednje hemodinamike.

Inhalacijski dušikov oksid je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kompleksno srčno okvaro, pri katerih je visok tlak v pljučni arteriji pomemben za vzdrževanje obtoka.

Inhalacijski dušikov oksid je prav tako treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem levega prekata in povišanim pljučnim zagozditvenim (kapilarnim) tlakom (PCWP), saj so lahko izpostavljeni tveganju za razvoj srčnega popuščanja (npr. pljučnega edema).

Za identifikacijo prejemnikov za transplantacijo srca pri bolnikih z dilatacijsko kardiomiopatijo, intravenski vazodilatator in inotropna terapija prispevata k boljši ventrikularni usklajenosti in preprečita nadaljnje povišanje polnilnega tlaka leve strani zaradi izboljšanja pljučno venskega povratka.

Nadziranje hemostaze

Preizkusi na živalih so pokazali, da lahko dušikov oksid (NO) vpliva na hemostazo in podaljša krvavitve. Podatki pri odraslih so si nasprotujoči, pri randomiziranih nadzorovanih kliničnih preizkušanjih na novorojenčkih pa ni bilo značilnega povečanja zapletov pri krvavitvah. Kadar se zdravilo Neophyr več kot 24 ur daje bolnikom, ki imajo nepravilne vrednosti trombocitov, funkcijske nepravilnosti trombocitov, pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi ali se zdravijo z antikoagulanti, se priporoča redno merjenje časa krvavitve.

Prekinitev zdravljenja

Odmerka zdravila Neophyr ne smete nenadno prekiniti, ker bi se tako lahko povečal tlak v pljučni arteriji (*PAP- pulmonary artery pressure*) in/ali poslabšala oksigenacija krvi (PaO_2). Poslabšanje oksigenacije in povišanje PAP se lahko pojavita tudi pri novorojenčkih, pri katerih ni očitnega odziva na zdravilo Neophyr. Pri prekinitvi vdihovanja dušikovega oksida morate biti previdni. Pri bolnikih, ki bodo zaradi dodatnega zdravljenja premeščeni v druge ustanove in ki morajo še naprej prejemati dušikov oksid, poskrbite, da bodo med prevozom imeli neprekinjeno dovajanje inhalacijskega dušikovega oksida. Zdravniki morajo ob bolniških posteljah imeti dostop do nadomestnega sistema za dovajanje dušikovega oksida.

Nastajanje methemoglobina

Velik delež vdihnjenega dušikovega oksida se absorbira sistemsko. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v sistemski krvni obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat. Koncentracijo methemoglobina v krvi morate nadzorovati, glejte poglavje 4.2.

Nastajanje NO_2

V mešanici plinov, ki vsebujejo dušikov oksid in O_2 , se hitro tvori NO_2 . Dušikov oksid lahko na ta način povzroči vnetja in poškodbe dihalnih poti. Če koncentracija dušikovega oksida preseže 0,5 ppm, morate zmanjšati odmerek dušikovega oksida.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Na osnovi razpoložljivih podatkov ne moremo izključiti klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo za zdravljenje hipoksične dihalne odpovedi.

Kisik: V prisotnosti kisika dušikov oksid hitro oksidira in tvori derivate, ki so toksični za bronhialni epitelij in alveolokapilarno membrano. Večinoma nastaja dušikov dioksid (NO_2), ki lahko povzroči vnetje in poškodbe dihalnih poti. Podatki iz raziskav na živalih kažejo tudi na povečano dovzetnost za okužbe dihalnih poti pri izpostavljenosti nizkim ravnom NO_2 . Med zdravljenjem z dušikvim oksidom v odmerku < 20 ppm, mora biti koncentracija $\text{NO}_2 < 0,5$ ppm. Če koncentracija NO_2 kadarkoli preseže 1 ppm, nemudoma zmanjšajte odmerek dušikovega oksida. Glejte informacije o nadzoru NO_2 v poglavju 4.2.

Donorji NO: Zdravilo Neophyr lahko v kombinaciji s snovmi, ki so donorji dušikovega oksida, vključno z natrijevim nitroprusidom in nitroglicerinom, povzroči dodatno tveganje za razvoj methemoglobinemije.

Povečana tvorba methemoglobina: Pri sočasni uporabi dušikovega oksida in snovi, za katere je znano, da povečajo koncentracije methemoglobina (npr. alkilnitrati, sulfonamidi in prilokain), obstaja povečano tveganje za razvoj methemoglobinemije. Med zdravljenjem z vdihavanjem dušikovega oksida je potrebna previdnost pri uporabi zdravil, ki povečajo vrednosti methemoglobina.

Prilokain, uporabljen bodisi v peroralni, parenteralni ali topikalni obliki, lahko povzroči methemoglobinemijo. Pri dajanju zdravila Neophyr hkrati z zdravili, ki vsebujejo prilokain, je potrebna previdnost.

Pri uporabi vazokonstriktorjev (almitrina, fenilefrina), prostaciklina in inhibitorjev fosfodiesteraze so poročali o sinergističnih učinkih brez povečanja neželenih učinkov.

Inhalacijski dušikov oksid je bil uporabljen sočasno s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidi, surfaktantom in pri visokofrekvenčnem predihavanju, in pri tem ni bilo opaženih nobenih interakcij z zdravili.

Eksperimentalne študije kažejo, da lahko dušikov oksid in tudi dušikov dioksid kemično reagirata s surfaktantom in njegovimi proteini brez dokazanih kliničnih posledic.

Sočasne uporabe z drugimi vazodilatatorji (npr. sildenafilom) niso obsežno preučevali. Razpoložljivi podatki kažejo na aditivne učinke na centralni obtok, tlak v pljučni arteriji in delovanje desnega prekata. Kombinacije dušikovega oksida in drugih vazodilatatorjev, ki delujejo na sisteme cGMP ali cAMP, je treba uporabljati previdno.

Nadzorovane študije niso bile izvedene in v kliničnih preiskovanjih niso bile zabeležene interakcije s prehrano pri bolnikih s podaljšano ambulantno oskrbo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študij o vplivu na plodnost niso izvedli.

Nosečnost

Učinek uporabe zdravila Neophyr pri nosečnicah ni znan. Študije na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo Neophyr se ne sme uporabljati v nosečnosti, razen, ko je to zares nujno, kot je v primerih ohranjanja življenja.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Neophyr prehaja v materino mleko. Na živalih ni bilo opravljenih študij o izločanju zdravila Neophyr v mleko. Doječe ženske naj se izogibajo izpostavljenosti dušikovemu oksidu.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Otroci in hospitalizirani bolniki: podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nenadna prekinitev uporabe inhalacijskega dušikovega oksida lahko povzroči povratno reakcijo: zmanjšanje oksigenacije, povečanje centralnega tlaka in posledično zmanjšanje sistemskega krvnega tlaka. Povratna reakcija je najpogostejši neželeni učinek, povezan s klinično uporabo zdravila Neophyr. Povratna reakcija lahko nastopi na začetku zdravljenja ali kasneje med zdravljenjem.

V eni od kliničnih študij (NINOS) je bila pri obeh skupinah zdravljenih bolnikov podobna incidenca in intenzivnost intrakranialnih krvavitev, krvavitev IV. stopnje, periventrikularne

levkomalacije, možganske kapi, epileptičnih napadov, pri katerih je bilo potrebno antikonvulzivno zdravljenje, pljučnih ali gastrointestinalnih krvavitev.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Navedeni neželeni učinki izhajajo iz študije CINRGI, javno dostopnega pregleda znanstvene literature in nadzora varnosti v obdobju trženja (spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, ki so v študiji CINRGI prejeli inhalacijski NO). Neželeni učinki so navedeni v skladu z MedDRA konvencijo za pogostost pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$), neznana pogostost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Neznana pogostost |
|--|---------------------|---------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | Trombocitopenija | - | - |
| Presnovne in prehranske motnje | Hipokaliemija | - | - |
| Bolezni živčevja | - | | Glavobol* |
| Žilne bolezni | Hipotenzija | - | Povečanje tlaka v pljučni arteriji** Hipotenzija** |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Atelektaza | - | - |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | Hiperbilirubinemija | | |
| Preiskave | | | Povečanje ravni methemoglobina, Hipoksemija** |

* Podatki iz nadzora varnosti po prihodu zdravila na trg (*Post-Marketing Safety Surveillance-PMSS*); simptom se je pojavil pri osebi pri nenamerni izpostavljenosti

** Podatki iz nadzora varnosti po prihodu zdravila na trg (PMSS); učinki povezani z akutno odtegnitvijo zdravila, in napakah pri odmerjanju v povezavi s sistemom dovajanja. Po nenadni odtegnitvi inhalacijskega dušikovega oksida so opisane hitre povratne reakcije (*rebound reactions*), kot je povečana pljučna vazokonstrikcija, ki pripelje do kardiovaskularnega kolapsa.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom lahko povzroči povečanje koncentracije methemoglobina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslov:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Neophyr se kaže s povišanjem ravni methemoglobina in NO₂. Povišanje ravni NO₂ lahko povzroči akutne poškodbe pljuč. Povišanje ravni methemoglobina zmanjša sposobnost krvnega obtoka za prenašanje kisika. V kliničnih študijah so ravni NO₂ > 3 ppm ali ravni methemoglobina > 7 % zdravili z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom.

Methemoglobinemijo, ki je ne odpravi zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja, lahko glede na klinično stanje zdravimo z intravensko obliko vitamina C, intravensko obliko metilensko modrega, ali s transfuzijo krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni dihal, oznaka ATC R07AX01.

Dušikov oksid je spojina, ki jo proizvajajo mnoge celice v telesu. Gladke mišice v žilah sprošča tako, da se veže na hemske komponente citosolne gvanilat ciklaze, aktivira gvanilat ciklazo in poveča znotrajcelične ravni cikličnega gvanozin 3',5'-monofosfata, kar pripelje do vazodilatacije. Vdihavanje dušikovega oksida povzroči selektivno pljučno vazodilatacijo.

Videti je, da inhalacijski dušikov oksid povečuje parcialni tlak kisika v arterijah (PaO₂) tako, da razširi pljučne žile v bolj ventiliranih delih pljuč, in tako preusmeri pljučni krvni pretok iz predelov pljuč z nizkim razmerjem ventilacija/perfuzija (V/Q) proti predelom z normalnim razmerjem.

Perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčkov (PPHN) se pojavlja kot primarna razvojna okvara ali kot posledica drugih bolezni, kot so mekonijski aspiracijski sindrom (MAS), pljučnica, sepsa, bolezen hialinih membran, prirojena diafragmalna hernija (*CDH- congenital diaphragmatic hernia*), in pljučna hipoplazija. Pri teh boleznih je pljučni žilni upor (*PVR- pulmonary vascular resistance*) visok, kar povzroča hipoksemijo, kot posledico desno-levega šanta skozi *ductus arteriosus* in *foramen ovale* bolnika. Pri novorojenčkih s PPHN, lahko vdihavanje NO izboljša oksigenacijo (na kar kaže značilno povečanje PaO₂).

Učinkovitost inhalacijskega dušikovega oksida so preučevali pri donošenih in skoraj donošenih novorojenčkih s hipoksično dihalno odpovedjo kot posledico različnih etiologij.

V preiskovanju NINOS so naključno porazdelili 235 novorojenčkov s hipoksično dihalno odpovedjo tako, da so prejeli 100 % O₂ z (n=114) ali brez dušikovega oksida (n=121). Večina je prejela začetno koncentracijo 20 ppm, ki so jo zniževali, kolikor je bilo mogoče, na manjše odmerke, z mediano trajanja izpostavljenosti 40 ur. Namen tega dvojno slepega, randomiziranega, s placebom nadzorovanega preiskovanja, je bil določiti, ali inhalacijski dušikov oksid zniža smrtnost in/ali potrebo po začetku zdravljenja z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ZTMO). Pri novorojenčkih z manj kot popolnim odzivom pri koncentraciji 20 ppm, so ocenili odzivnost pri 80 ppm dušikovega oksida ali kontrolnega plina. Skupna incidenca smrti in/ali začetka zdravljenja z ZTMO (vnaprej določen primarni cilj) je pokazala značilno prednost pri skupini, zdravljeni z dušikovim oksidom (46 % proti 64 %, p=0,006). Podatki so pokazali tudi pomanjkanje dodatnega koristnega učinka pri višjih odmerkih dušikovega oksida. Pogostost neželenih učinkov je bila pri obeh skupinah podobna.

Kontrolni pregledi pri starosti 18-24 mesecev so bili pri obeh skupinah podobni glede duševnega, motoričnega, avdiološkega in nevrološkega stanja.

V preiskovanju CINRGI so naključno razvrstili 186 donošenih in skoraj donošenih novorojenčkov s hipoksično dihalno odpovedjo, v skupino, ki je prejela inhalacijski dušikov oksid ($n=97$) ali v skupino, ki je prejela dušik (placebo; $n=89$) v začetnem odmerku 20 ppm, ki so ga zmanjševali do 5 ppm v 4 do 24 urah. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 44 ur. Vnaprej določeni primarni cilj je bil začetek zdravljenja z ZTMO. V skupini, ki je prejela inhalacijski dušikov oksid, je ZTMO potrebovalo značilno manjše število novorojenčkov, kot v kontrolni skupini (31 % proti 57 %, $p < 0,001$). Pri skupini, ki je prejela inhalacijski dušikov oksid, je prišlo do značilnega izboljšanja oksigenacije, ki so jo izmerili z PaO_2 , OI (kisikov indeks), in alveolarno-arterijskim gradientom ($p < 0,001$ za vse parametre). Od 97 bolnikov, ki so jih zdravili z inhalacijskim NO, sta 2 (2 %) prekinila sodelovanje v študiji zaradi ravni methemoglobina večje od 4 %. Pogostnost in število neželenih učinkov sta bila v obeh skupinah podobna.

Pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg na srcu, so pogosto opazili povišanje tlaka v pljučni arteriji zaradi pljučne vazokonstrikcije. Izkazalo se je, da inhalacijski dušikov oksid selektivno zmanjša upor v pljučnih žilah in zniža povišan tlak v pljučni arteriji. To lahko poveča iztisni delež desnega prekata. Ti učinki izboljšajo kroženje krvi in oksigenacijo v pljučnem obtoku.

V preiskovanju INOT27 so 795 nedonošenčkov (gestacijska starost manjša od 29 tednov) s hipoksično dihalno odpovedjo, naključno razporedili v skupini, ki sta prejela inhalacijski dušikov oksid ($n=395$) v odmerku 5 ppm ali dušik (placebo $n=400$) v prvih 24 urah življenja, zdravljenje je trajalo od 7 do 21 dni. Primarni izid kombiniranih opazovanih dogodkov, smrti ali bronhopulmonalne displazije (BPD) v 36. tednu gestacijske starosti, kot meril učinkovitosti, se med skupinama ni pomembno razlikoval, tudi po prilagoditvi gestacijske starosti kot kovariate ($p = 0,40$) ali prilagoditvi porodne telesne mase kot kovariate ($p = 0,41$). Skupna pojavnost intraventrikularne krvavitve je bila 114 (28,9 %) pri skupini, ki so jo zdravili z inhalacijskim dušikvim oksidom, v primerjavi z 91 (22,9 %) pri novorojenčkih v kontrolni skupini. Skupno število smrti v 36. tednu je bilo nekoliko večje v skupini, ki je prejela inhalacijski dušikov oksid; 53/395 (13,4 %), v primerjavi s kontrolno skupino 42/397 (10,6 %). Preiskovanje INOT25, kjer so preučevali učinke inhalacijskega dušikovega oksida pri hipoksičnih nedonošenčkih, ni pokazalo izboljšanja pri živih novorojenčkih brez bronhopulmonalne displazije (BDP). V tej študiji niso opazili razlike v incidenci intraventrikularne krvavitve (IVH) ali smrti. V študiji BALLR1, ki je prav tako ocenjevala učinke inhalacijskega dušikovega oksida pri nedonošenčkih, vendar se je inhalacijski dušikov oksid uvedel po 7 dneh in v odmerku 20 ppm, so ugotovili pomembno povečanje števila živih novorojenčkov brez BPD v 36. gestacijskem tednu (121 (45 %) v primerjavi s 95 (35,4 %) $p < 0,028$). V tej študiji niso opazili nobenih znakov povečanja neželenih učinkov.

Dušikov oksid kemično reagira s kisikom in tvori dušikov dioksid.

Molekula dušikovega oksida ima neparni elektron, zaradi česar je reaktivna. Dušikov oksid lahko s superoksidom (O_2^-) v bioloških tkivih tvori peroksinitrit, nestabilno spojino, ki lahko z nadaljnjimi redoks reakcijami povzroči poškodbe tkiv. Poleg tega ima dušikov oksid afiniteto do metaloproteinov in lahko reagira tudi s skupinami -SH v beljakovinah ter tvori nitrozilne spojine. Klinična pomembnost kemijske reaktivnosti dušikovega oksida v tkivih ni znana. Študije so pokazale, da ima dušikov oksid farmakodinamične učinke na pljuča že pri tako nizkih koncentracijah v dihalih kot je 1 ppm.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z inhalacijskim dušikvim oksidom pri vseh podskupinah pediatričnih bolnikov s perzistentno pljučno hipertenzijo in drugimi pljučnimi srčnimi boleznimi. (Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko dušikovega oksida so raziskovali pri odraslih. Dušikov oksid se po vdihavanju absorbira sistemsko. Večina ga prehaja skozi pljučne kapilare, kjer se veže na hemoglobin, ki je od 60 % do 100 % nasičen s kisikom. Pri tej stopnji nasičenosti s kisikom, se dušikov oksid veže predvsem na oksihemoglobin in tvori methemoglobin ter nitrat. Pri nizki nasičenosti s kisikom, se dušikov oksid lahko veže z deoksihemoglobinom in prehodno tvori nitrozilhemoglobin, ki se po izpostavljenosti kisiku pretvori v dušikove okside in methemoglobin. V pljučnem sistemu se dušikov oksid lahko veže s kisikom in vodo ter tvori dušikov dioksid in nitrit. Dušikov dioksid in nitrit reagirata z oksihemoglobinom, pri čemer nastaneta methemoglobin in nitrat. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v sistemski obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat.

Uporabnost methemoglobina pri novorojenčkih z dihalno odpovedjo so raziskovali kot funkcijo časa in izpostavljenosti koncentracijam dušikovega oksida. Koncentracije methemoglobina narastejo v prvih 8 urah izpostavljenosti dušikovemu oksidu. V skupini s placebom in pri skupinah, ki so prejemale inhalacijski dušikov oksid v koncentraciji 5 ppm in 20 ppm, so se povprečne vrednosti methemoglobina obdržale pod 1 %. V skupini, ki je prejela 80 ppm inhalacijskega dušikovega oksida, so dosegle približno 5 %. Vrednosti methemoglobina več kot 7 % so bile dosežene le pri bolnikih, ki so prejeli 80 ppm, in sicer pri 35 % bolnikov skupine. Povprečen čas, potreben za doseg najvišje vrednosti methemoglobina, je bil 10 ± 9 (SD) ur (mediana 8 ur) pri teh 13 bolnikih; ob tem, da je en bolnik presegel 7 % šele po 40 urah.

Kot prevladujoči presnovek dušikovega oksida, ki se izloča v urin, so določili nitrat, ki predstavlja več kot 70 % odmerka vdihanega dušikovega oksida. Nitrat se očisti iz plazme skozi ledvice s hitrostjo, ki je podobna hitrosti glomerularne filtracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih odmerkih pri glodalcih, so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Toksičnost je povezana z anoksijo zaradi povišane ravni methemoglobina.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso bile opravljene.

Serijska preizkusov genotoksičnosti je pokazala mutageni potencial dušikovega oksida v nekaterih testnih sistemih *in vitro* in ni pokazala klastogenega učinka v sistemih *in vivo*. To je verjetno povezano s tvorbo mutagenih nitrozaminov, sprememb DNA ali okvare popravilnih mehanizmov DNA. Majhna incidenca materničnih adenokarcinomov pri podganah po dvehletni vsakodnevni izpostavljenosti priporočenemu odmerku za človeka je bila v študiji negotovo povezana z zdravljenjem. Nizka incidenca pri podganah, ki so bile dve leti dnevno izpostavljene priporočenemu odmerku za človeka je bila ocenjena v zvezi z zdravljenjem. Pomen teh odkritij za klinično uporabo pri novorojenčkih in morebitni učinki na zarodne celice so neznani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dušik

6.2 Inkompatibilnost

Tega zdravila ne smemo mešati oz. uporabljati skupaj z drugimi zdravili/opremo/pripomočki, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

Naslednje snovi se ne smejo uporabljati ali biti prisotne na nobeni opremi/pripomočkih, ki se uporabljajo pri dovajanju dušikovega oksida: butilna guma, poliamid in poliuretan.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta (2-litraska jeklenka)

3 leta (10-litraska jeklenka)

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Shranjevanje nadzoruje strokovnjak v bolnišnici. Jeklenke shranjujte v dobro prezračenih prostorih ali v prezračenih objektih, kjer so zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke shranjujte pri temperaturi med -10 in +50°C.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

Shranjevanje v lekarnah

Jeklenke shranjujte v prostorih, ki so namenjeni le shranjevanju plinov za medicinske namene. Ti prostori morajo biti dobro prezračeni, čisti in zaklenjeni. Znotraj prostora mora biti poseben ločen prostor, namenjen le shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje na bolnišničnih oddelkih

Jeklenko morate namestiti v prostor, opremljen z ustrežno opremo, ki omogoča, da je jeklenka postavljena pokončno.

Prevoz jeklenk

Jeklenke morate prevažati z ustrežno opremo, da bi jih zaščitili pred nevarnostjo padcev in udarcev. Med premeščanjem bolnikov, ki prejemajo zdravilo Neophyr, znotraj bolnišnice ali med bolnišnicami, morajo biti jeklenke varno shranjene v pokončnem položaju, da bi preprečili tveganje za padce ali neprimerno spremembo dovajanja. Posebej morate biti pozorni na pritrjevanje regulatorja tlaka, da bi preprečili naključne okvare.

Zdravila Neophyr ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki jeklenke. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Jeklenke s kapaciteto 2 litra (Neophyr 1000 ppm mol/mol):

2-litraska jeklenka, ki je napolnjena pod tlakom 150 barov vsebuje približno 0,35 kg plina.

ali

Jeklenke s kapaciteto 10 litrov (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol):

10-litraska jeklenka, napolnjena pod tlakom 150 barov vsebuje približno 1,77 kg plina.

Aluminijaste jeklenke imajo belo telo in turkizen vrat.

Opremljene so z ventili, ki onemogočajo nenamerno popolno izpraznitev jeklenke (*RPV - residual pressure valve*), iz nerjavečega jekla s posebnim izhodnim priključkom ISO 5145 (2004).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsa oprema, ki se jo uporablja pri dovajanju dušikovega oksida, vključno s priključki, cevmi in napeljavo, mora biti izdelana iz materialov, združljivih s tem plinom. S stališča rjavenja lahko sistem za dovajanje razdelimo na dva dela: 1) Od ventila jeklenke do vlažilca (suhi plin) in 2) Od vlažilca do izhoda (vlažni plin, ki lahko vsebuje NO₂). Preizkusi kažejo, da suhe mešanice dušikovega oksida lahko uporabljamo z večino materialov. Vendar prisotnost dušikovega dioksida in vlage tvori agresivno ozračje. Od kovinskih konstrukcijskih materialov se priporoča samo nerjaveče jeklo. Med preizkušene polimere, ki jih lahko uporabimo pri sistemih za dovajanje dušikovega oksida, spadata polietilen (PE) in polipropilen (PP). Ne uporabljajte butilne gume, poliamida in poliuretana. Politrifluorokloretilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer in politetrafluoretilen so pogosto uporabljali s čistim dušikovim oksidom in drugimi jedkimi plini. Smatrajo se za tako inertne, da preizkušanje ni potrebno.

Da bi se izognili nezgodam, morate dosledno upoštevati naslednja navodila:

- pred uporabo preverite, ali je oprema v dobrem stanju
- jeklenke trdno pritrdite na nosilec z uporabo verig ali kavljev, da preprečite padce
- če je tlak jeklenke nižji od 10 barov, jeklenke ne uporabljajte
- ventila nikoli ne odpirajte na silo
- jeklenke ne uporabljajte, če ventil ni zaščiten s kapico oz. pokrovom
- uporabljajte specifično povezavo ISO 5145 (2004) c: n°29 specifično NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- pred vsako novo uporabo reduktor tlaka/merilnik pretoka 3-krat očistite z uporabo mešanice dušikovega oksida in dušika
- ne popravljajte okvarjenega ventila
- ne privijajte reduktorja tlaka/merilnika pretoka s kleščami, saj lahko zdrobite tesnilo in poškodujete napravo za dovajanje
- omogočite izhajanje plinov na prosto, izven zaprtih prostorov (pri tem se izogibajte območjem, kjer bi se lahko kopičili). Pred uporabo se prepričajte, da ima soba ustrezen prezračevalni sistem za odvajanje plinov v primeru nenemernega ali nezgodnega uhajanja.
- ker je dušikov oksid brez barve in brez vonja, priporočamo uporabo sistema za detekcijo plina v vseh sobah, kjer se uporablja ali shranjuje.
- upoštevajte omejitve za poklicno izpostavljenost zaposlenih (glejte poglavje 4.2: Odmerjanje in način uporabe)

Navodila za odstranjevanje jeklenke:

Ko je jeklenka prazna, se ne sme zavreči. Prazne jeklenke mora prevzeti dobavitelj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02319/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.11.2017
Datum zadnjega podaljšanja: 29.05.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.06.2020