

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski dušikov oksid Messer 800 ppm (V/V) medicinski plin, stisnjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

dušikov oksid (NO) 800 ppm (V/V)

2-litrska jeklenka, napolnjena pri absolutnem tlaku 200 barov, vsebuje 381 litrov plina pri temperaturi 15 °C pod tlakom 1 bar.

10-litrska jeklenka, napolnjena pri absolutnem tlaku 200 barov, vsebuje 1.903 litre plina pri temperaturi 15 °C pod tlakom 1 bar.

20-litrska jeklenka, napolnjena pri absolutnem tlaku 200 barov, vsebuje 3.806 litrov plina pri temperaturi 15 °C pod tlakom 1 bar.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer je v kombinaciji z ventilacijsko podporo in drugimi ustreznimi zdravilnimi učinkovinami indicirano:

- za zdravljenje novorojenčkov, rojenih v ≥ 34 .tednu nosečnosti, s hipoksično dihalno odpovedjo, povezano s kliničnimi ali ehokardiografskimi znaki pljučne hipertenzije, da se izboljša oksigenacija in zmanjša potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji;
- kot del zdravljenja peri- in pooperacijske pljučne hipertenzije pri odraslih, novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih, starih 0-17 let, v kombinaciji s srčnim kirurškim posegom, da se selektivno zniža pljučni arterijski tlak ter izboljšata delovanje desnega prekata in oksigenacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčku (PPHN)

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami z intenzivno nego novorojenčkov. Predpisovanje mora biti omejeno na neonatalne oddelke, ki so ustrezno usposobljeni za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer se sme uporabljati samo, kot je predpisal neonatolog.

Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer je treba uporabljati pri ventiliranih novorojenčkih, pri katerih se pričakuje da bodo potrebovali podporo > 24 ur. Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer se lahko uporablja šele po optimizaciji dihalne podpore. To vključuje optimizacijo dihalne prostornine/tlakov in razpetost pljuč (surfaktant, visokofrekvenčna ventilacija in pozitiven tlak v dihalih ob koncu izdiha).

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami s kardiorakalno anestezijo in intenzivno nego. Predpisovanje mora biti omejeno na kardiorakalne oddelke, ki so ustrezno usposobljeni za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer se lahko dovaja samo, če ga predpiše anesteziist ali zdravnik z intenzivne nege.

Odmerjanje

Persistenta pljučna hipertenzija pri novorojenčku (PPHN)

Največji priporočeni odmerek zdravila Medicinski dušikov oksid Messer je 20 ppm (delcev na milijon) in se ne sme preseči. V ključnih kliničnih preskušanjih je bil začetni odmerek 20 ppm. Začeti je treba čim prej, v 4-24 urah zdravljenja pa je treba odmerek postopno zmanjšati na 5 ppm, če je arterijska oksigenacija pri tem zmanjšanem odmerku zadostna. Zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom je treba vzdrževati pri 5 ppm, dokler pri novorojenčku ne pride do izboljšanja oksigenacije, pri kateri je FiO_2 (frakcija kisika ob vdihu) $< 0,60$.

Zdravljenje se lahko vzdržuje 96 ur ali dokler osnovna saturacija kisika ne izzveni in je novorojenček pripravljen na prekinitve zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer. Trajanje zdravljenja je različno, vendar navadno krajše od štirih dni. Če ne pride do odziva na inhalacijski dušikov oksid, glejte poglavje 4.4.

Prekinitve zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer je treba poskusiti prekiniti, ko se ventilacijska podpora pomembno zmanjša ali po 96 urah zdravljenja. Ko se odločite za prekinitve zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom, odmerek za 30 minut do ene ure zmanjšajte na 1 ppm. Če med dovajanjem zdravila Medicinski dušikov oksid Messer v odmerku 1 ppm ne pride do spremembe v oksigenaciji, je treba FiO_2 povečati za 10 %, zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer prekiniti, novorojenčke pa skrbno spremljati za znake hipoksemije. Če oksigenacija pade za > 20 %, je treba ponovno začeti zdravljenje z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer v odmerku 5 ppm in o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer ponovno razmisliti po 12 do 24 urah. Pri dojenčkih, pri katerih zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer ni mogoče prekiniti po 4 dneh, je treba izvesti podrobne diagnostične preiskave za druge bolezni.

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer se lahko uporablja šele po optimizaciji konzervativne podpore. V kliničnih preskušanjih so dušikov oksid uporabljali v kombinaciji z drugimi standardnimi režimi zdravljenja v perioperativnem okolju, vključno z inotropnimi in vazoaktivnimi zdravili. Med dovajanjem zdravila Medicinski dušikov oksid Messer je treba skrbno spremljati hemodinamiko in oksigenacijo.

Novorojenčki, dojenčki, malčki, otroci in mladostniki, stari 0-17 let

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 10 ppm. Odmerek se lahko poveča na do 20 ppm, če manjši odmerek ni dosegel zadostnih kliničnih učinkov. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, ki ga je treba zmanjšati na 5 ppm, če tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ostaneta zadostna.

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

Odrasli

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 20 ppm (delcev na milijon) inhaliranega plina. Odmerek se lahko poveča na do 40 ppm, če manjši odmerek ni dosegel zadostnih kliničnih učinkov. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, ki ga je treba zmanjšati na 5 ppm, če tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ostaneta zadostna.

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

O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti, če po 30-minutnem poskusnem zdravljenju ni vidnih nobenih koristnih fizioloških učinkov.

Zdravljenje se lahko začne kadar koli med predoperacijskim delovnim potekom, da se zmanjša pljučni tlak. V kliničnih študijah se je zdravljenje pogosto začelo pred odklopom s srčno-pljučnega obklopa. Inhalacijski dušikov oksid se je v predoperativnem okolju dajal do sedem dni, navadno pa zdravljenje traja od 24 do 48 ur.

Prekinitivno zdravljenje

Zdravljenje z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer ter ventilatorsko in inotropno podporo je treba prekiniti takoj, ko se hemodinamika stabilizira. Prekinitivno zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom je treba opraviti po korakih. Odmerek je treba postopoma zmanjšati na 1 ppm v 30 minutah, pri čemer je treba skrbno spremljati sistemski in centralni tlak, potem pa sistem izklopiti. Prekinitivno zdravljenje je treba poskusiti opraviti vsaj vsakih 12 ur, ko je bolnik stabiliziran z majhnim odmerkom zdravila Medicinski dušikov oksid Messer.

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Medicinski dušikov oksid Messer pri nedonošenčkih, rojenih pred 34 tedni nosečnosti, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za endotraheopulmonalno uporabo.

Dušikov oksid se bolniku dovaja z mehansko ventilacijo in odobrenim (z oznako CE) sistemom za dovajanje dušikovega oksida, pred tem pa se razredči z mešanico kisika/zraka. Pred začetkom zdravljenja se prepričajte, da je nastavitev skladna s koncentracijo plina v jeklenki.

Sistem za dovajanje mora omogočati stalno koncentracijo zdravila Medicinski dušikov oksid Messer, ne glede na ventilator. Pri neonatalnem ventilatorju s stalnim pretokom je to mogoče doseči z infundiranjem majhnega pretoka zdravila Medicinski dušikov oksid Messer v krak za vdihavanje na ventilacijskem tokokrogu. Neonatalna ventilacija z intermitentnim pretokom je lahko povezana s hitrimi in velikimi povečanji koncentracije dušikovega oksida. Sistem dušikovega oksida za dovajanje med ventilacijo z intermitentnim pretokom mora biti zadosten, da ne pride do hitrega in velikega povečanja koncentracije dušikovega oksida.

V kraku za vdihavanje na tokokrogu v bližini bolnika je treba nenehno meriti koncentracijo vdihanega zdravila Medicinski dušikov oksid Messer. Na istem mestu je treba z umerjeno in odobreno (z oznako CE) opremo za spremljanje meriti tudi koncentracijo dušikovega dioksida (NO_2) in FiO_2 . Za bolnikovo varnost je treba nastaviti ustrezne alarme za zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer (± 2 ppm od predpisanega odmerka) NO_2 (1 ppm) in FiO_2 ($\pm 0,05$). Prikazan mora biti tlak v jeklenki zdravila Medicinski dušikov oksid Messer, kar omogoča pravočasno zamenjavo jeklenke brez nenamernega zmanjšanja učinkovitosti zdravljenja. Prav tako morajo biti na voljo rezervne jeklenke za pravočasno zamenjavo. Zdravljenje z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer mora biti pri posegih, kot so sukcija, prevoz bolnika in oživljanje, mogoče tudi z ročnim predihavanjem.

V primerih odpovedi sistema ali prekinitve električnega toka morata biti na voljo rezervno baterijsko napajanje in nadomestni sistem za dovajanje dušikovega oksida. Napajanje opreme za

spremljanje ne sme biti odvisno od delovanja pripomočka za dovajanje.

Zgornja meja izpostavljenosti (povprečna izpostavljenost) dušikovemu oksidu za osebje, opredeljena z zakonodajo za delavce, je v večini držav 25 ppm 8 ur (30 mg/m³), ustrežna omejitev za NO₂ pa je 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Usposabljanje za uporabo

Ključni elementi, ki jih mora vključevati usposabljanje bolnišničnega osebja, so naslednji.

Pravilna namestitev in priključitev

- priključitev na jeklenko in ventilacijski dihalni tokokrog pri bolniku.

Delovanje

- postopek preverjanja pred uporabo (niz korakov, potrebnih tik pred začetkom pri vsakem bolniku, ki zagotavljajo, da sistem deluje pravilno in v njem ni NO₂);
- nastavitev pripomočka na dovajanje ustrezne 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 za pravilno preklapljanje jeklenk in sistema za odvajanje plina;
- alarmi za odpravljanje napak;
- umerjanje monitorjev NO, NO₂ in O₂;
- mesečni postopki preverjanja delovanja sistema.

Spremljanje nastajanja methemoglobina (MetHb)

Znano je, da imajo novorojenčki in dojenčki zmanjšano aktivnost MetHb-reduktaze v primerjavi z odraslimi. Raven methemoglobina je treba z analizatorjem, ki lahko zanesljivo razlikuje med fetalnim hemoglobinom in methemoglobinom, izmeriti eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer. Če je > 2,5 %, je treba odmerek zdravila Medicinski dušikov oksid Messer zmanjšati in razmisliti o uporabi zdravil za zniževanje, kot je metilen modro. Čeprav ni običajno, da se raven methemoglobina pomembno poveša, če je začetna raven nizka, je meritve methemoglobina smiselno ponavljati vsak dan ali vsak drugi dan.

Pri odraslih, pri katerih se bo opravil srčni kirurški poseg, je treba v eni uri po začetku zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer izmeriti raven methemoglobina. Če se frakcija methemoglobina poveša na raven, ki lahko ogrozi zadostno dovajanje kisika, je treba odmerek zdravila Medicinski dušikov oksid Messer zmanjšati ter razmisliti o uporabi zdravil za zniževanje ravni methemoglobina, kot je metilen modro.

Spremljanje tvorbe dušikovega dioksida (NO₂)

Tik pred začetkom zdravljenja je treba pri vsakem bolniku uvesti ustrezen postopek za odvajanje NO₂ iz sistema. Koncentracijo NO₂ je treba vzdrževati na čim manjši ravni in vedno < 0,5 ppm. Če je NO₂ > 0,5 ppm, je treba oceniti, ali je v sistemu prišlo do nepravilnega delovanja, ponovno umeriti analizator NO₂ in zmanjšati odmerek zdravila Medicinski dušikov oksid Messer in/ali FiO₂, če je mogoče. Če pride do nepričakovane spremembe koncentracije zdravila Medicinski dušikov oksid Messer, je treba oceniti, ali je v sistemu za dovajanje prišlo do nepravilnega delovanja, in ponovno umeriti analizator.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Novorojenčki, pri katerih je znana odvisnost od obvoda krvi z desne na levo stran ali pomembnega obvoda krvi z leve na desno stran.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nezadosten odziv

Če presodite, da je klinični odziv 4-6 ur po začetku zdravljenja z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer nezadosten, upoštevajte sledeče.

Pri bolnikih, ki jih je treba napotiti v drugo bolnišnico, je treba zagotoviti razpoložljivost dušikovega oksida med transportom, da se prepreči poslabšanje njihovega stanja ob akutni prekinitvi zdravila Medicinski dušikov oksid Messer. Ob neprekinjenem slabšanju ali odsotnosti izboljšanja, ki so opredeljeni z merili na podlagi lokalnih okoliščin, je treba razmisliti tudi o reševalnem zdravljenju z na primer zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO - *extracorporeal membrane oxygenation*), kadar je na voljo.

Posebne populacije bolnikov

V kliničnih preskušanjih niso dokazali nobenih učinkov uporabe inhalacijskega dušikovega oksida pri bolnikih s kongenitalno diafragmalno hernijo.

Zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom lahko poslabša srčno insuficienco pri stanju z levo-desnim spojem. Do tega pride zaradi neželene pljučne vazodilatacije, ki jo povzroča inhalacijski dušikov oksid, to pa privede do nadaljnjega povečanja že obstoječe pljučne hiperperfuzije in morebitnega poslabšanja nezadostnega iztisa ali zastajanja krvi v venskem sistemu. Zato se priporoča, da pred uporabo dušikovega oksida izvedete kateterizacijo pljučne arterije ali ehokardiografski pregled osrednje hemodinamike. Inhalacijski dušikov oksid je treba previdno uporabljati pri bolnikih s kompleksno srčno okvaro, pri kateri je visok tlak v pljučni arteriji pomemben za vzdrževanje obtoka.

Inhalacijski dušikov oksid je treba uporabljati previdno tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem levega prekata in povišanim zagozditvenim tlakom v pljučnih kapilarah (PCWP - *pulmonary capillary wedge pressure*), saj so lahko izpostavljeni tveganju razvoja srčne odpovedi (npr. pljučnega edema).

Prekinitve zdravljenja

Odmerjanje zdravila Medicinski dušikov oksid Messer se ne sme prekiniti nenadno, saj lahko to povzroči povišanje tlaka v pljučni arteriji (PAP - *pulmonary artery pressure*) in/ali poslabšanje krvne oksigenacije (PaO₂). Do poslabšanja oksigenacije in povišanja PAP lahko pride tudi pri dojenčkih brez vidnega odziva na zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer. Prekinitve inhalacijskega dušikovega oksida je treba izvajati previdno. Bolnikom, napotenim v druge ustanove na dodatno zdravljenje, pri katerih je treba nadaljevati zdravljenje z inhalacijskim dušikovim oksidom, je treba zagotoviti neprekinjeno dovajanje inhalacijskega dušikovega oksida med transportom. Zdravnik mora imeti ob bolnikovi postelji dostop do nadomestnega sistema za dovajanje dušikovega oksida.

Tvorba methemoglobina

Velik delež dušikovega oksida za inhalacijo se absorbira sistemsko. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v sistemski obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat. Koncentracije methemoglobina v krvi je treba spremljati; glejte poglavje 4.2.

Tvorba dušikovega dioksida (NO₂)

V plinskih mešanicah, ki vsebujejo dušikov oksid in O₂, se hitro tvori NO₂. Tako lahko dušikov oksid povzroči vnetje in poškodbo dihal. Odmerek dušikovega oksida je treba zmanjšati, če koncentracija NO₂ preseže 0,5 ppm.

Učinek na trombocite

Poskusi na živalih so pokazali, da lahko dušikov oksid učinkuje na hemostazo, kar podaljša čas krvavitve. Podatki pri odraslih ljudeh so si nasprotujoči. V randomiziranih nadzorovanih

preskušanjih pri donošenih in skoraj donošenih novorojenčkih s hipoksično dihalno odpovedjo ni prišlo do nobenega povečanja zapletov s krvavitvijo.

Med uporabo zdravila Medicinski dušikov oksid Messer, ki je daljša kot 24 ur, pri bolnikih s funkcionalnimi ali kvantitativnimi anomalijami trombocitov, nizkim koagulacijskim faktorjem ali bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantami, se priporočata redno spremljanje hemostaze in merjenje časa krvavitve.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izključiti klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje hipoksične dihalne odpovedi. Pri zdravilu Medicinski dušikov oksid Messer je lahko prisoten aditiven učinek na tveganje razvoja methemoglobinemije z donorskimi snovmi dušikovega oksida, vključno z natrijevim nitroprusidom in nitroglicerinom. Inhalacijski dušikov oksid so varno uporabljali skupaj s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidi, surfaktantom in visokofrekvenčno ventilacijo.

Kombinirane uporabe z drugimi vazodilatatorji (npr. sildenafilom) niso preučevali obsežno. 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 kot sistemi cGMP ali cAMP, je treba uporabljati previdno.

Če se snovi, ki povečajo koncentracije methemoglobina, uporabljajo sočasno z dušikovim oksidom (npr. alkilnitrati in sulfonamidi), obstaja povečano tveganje tvorbe methemoglobina. Zato je treba snovi, ki povzročajo povišane ravni methemoglobina, med zdravljenjem z inhalacijskim dušikovim oksidom uporabljati previdno. Prilokain, ki se uporablja v peroralni, parenteralni ali topični obliki, lahko povzroči methemoglobinemijo. Pri sočasni uporabi zdravila Medicinski dušikov oksid Messer in zdravil, ki vsebujejo prilokain, je potrebna previdnost.

Ob prisotnosti kisika dušikov oksid hitro oksidira na derivate, ki so toksični za bronhialni epitelij in alveolokapilarno membrano. Večinoma nastaja dušikov dioksid NO₂, ki lahko povzroči vnetje ter poškodbo dihal. Podatki pri živalih kažejo na povečano nagnjenost k okužbam dihal pri izpostavljenosti nizkim ravnam NO₂. Med zdravljenjem z dušikovim oksidom mora biti koncentracija NO₂ < 0,5 ppm v razponu odmerka dušikovega oksida < 20 ppm. Če koncentracija NO₂ kadar koli preseže 1 ppm, je treba odmerek dušikovega oksida takoj zmanjšati. Glejte poglavje 4.2 za informacije o spremljanju dušikovega dioksida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi dušikovega oksida pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Morebitno tveganje za človeka ni znano.

Dojenje

Ni znano, ali se dušikov oksid izloča v materino mleko.

Zdravilo Medicinski dušikov oksid Messer se ne sme uporabljati med nosečnostjo in dojenjem.

Plodnost

Študij o vplivu na plodnost niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nenadna prekinitve uporabe inhalacijskega dušikovega oksida lahko povzroči povratno reakcijo; zmanjšanje oksigenacije in povišanje osrednjega tlaka ter posledično znižanje sistemskega krvnega tlaka. Povratna reakcija je najpogostejši neželeni učinek, povezan s klinično uporabo inhalacijskega dušikovega oksida. Pojavi se lahko zgodaj ali pozno med zdravljenjem.

V eni klinični študiji (NINOS) so bili izidi v skupinah zdravljenja podobni glede incidence in resnosti intrakranialne krvavitve, krvavitve stadija IV, periventrikularne levkomalacije, možganskega infarkta, epileptičnih napadov, ki jih je treba zdraviti z antikonvulzivi, pljučne krvavitve ali krvavitve v prebavilih.

Neželeni učinki v obliki preglednice

V spodnji preglednici so neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi inhalacijskega dušikovega oksida v preskušanjih CINGRI pri 212 novorojenčkih ali v obdobju trženja pri novorojenčkih (starih ≤ 1 mesec). Navedena pogostnost je skladna z naslednjo konvencijo:

| | |
|--------------|--|
| 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 | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |

| Organski sistem | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---|-------------------------------|---|---------------------------------|-------|------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | trombocitopenija ^a | - | methemoglobinemija ^a | - | - | - |
| Srčne bolezni | - | - | - | - | - | bradikardija ^b (po nenadnem prenehanju zdravljenja) |
| Žilne bolezni | - | hipotenzija ^{a,b} , ^d | - | - | - | - |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | - | atelektaza ^a | - | - | - | hipoksija ^{b,d} dispneja ^c stiskanje v prsnem košu ^c suho grlo ^c |
| Bolezni živčevja | - | - | - | - | - | glavobol ^c omotica ^c |

^a Ugotovljeno v kliničnem preskušanju.

^b Ugotovljeno v obdobju trženja zdravila.

^c Ugotovljeno v obdobju trženja zdravila; opazilo zdravstveno osebje po nenamerni izpostavitvi.

^d Podatki o nadzoru varnosti v obdobju trženja (PMSS - *Post Marketing Safety Surveillance*); učinki, povezani z akutno odtegnitvijo zdravila in/ali odpovedi sistema za dovajanje. Opisali so hitre povratne reakcije, kot sta intenzivna pljučna vazokonstrikcija in hipoksija, po nenadni prekinitvi zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom, ki hitro pripeljejo 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

www.jazmp.si (<http://www.jazmp.si>)

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znak prevelikega odmerjanja zdravila Medicinski dušikov oksid Messer je povišanje ravnih methemoglobina in NO₂. Povišana raven NO₂ lahko povzroči akutno poškodbo pljuč. Zvišanje methemoglobina zmanjša zmogljivost krvnega obtoka za dovajanje kisika.

Ukrepi

V kliničnih študijah so ravni NO₂ > 3 ppm ali ravni methemoglobina > 7 % zdravili z zmanjšanjem odmerka inhalacijskega dušikovega oksida ali njegovo prekinitvijo.

Methemoglobinemijo, ki ne izzveni po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, lahko glede na klinično stanje zdravimo z intravenskim vitaminom C, intravenskim metilen modrim ali krvno transfuzijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Dušikov oksid je spojina, ki jo proizvajajo mnoge celice v telesu. Sprošča gladke mišice v žilah tako, da se veže na hemovo prostetično skupino citosolne gvanilat ciklaze, s čimer aktivira gvanilat ciklazo znotrajcelične ravni cikličnega gvanozin 3', 5'-monofosfata, kar privede do vazodilatacije. Ob inhalaciji dušikov oksid povzroči selektivno pljučno vazodilatacijo.

Farmakodinamični učinki

Videti je, da inhalacijski dušikov oksid poviša parcialni tlak arterijskega kisika (PaO₂) tako, da razširi pljučne žile v bolj ventiliranih predelih pljuč, pri čemer prerazporedi pljučni krvni pretok stran od predelov pljuč z majhnimi razmerji ventilacije/perfuzije (V/Q) proti predelom z normalnimi razmerji.

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčku (PPHN) se pojavi kot primarna razvojna okvara ali stanje, sekundarno drugim boleznim, kot so sindrom aspiracije mekonija (MAS - *meconium aspiration syndrome*), pljučnica, sepsa, bolezen hialine membrane, kongenitalna diafragmalna hernija (CDH - *congenital diaphragmatic hernia*) in pljučna hipoplazija. V teh stanjih je pljučna

vaskularna rezistenca (PVR) velika, kar pripelje do hipoksemije kot posledice obvida krvi z desne na levo stran skozi prehodni arteriozni duktus in ovalno odprtino. Pri novorojenčkih s PPHN lahko inhalacijski dušikov oksid izboljša oksigenacijo (kar se kaže s pomembnim povišanjem ravni PaO₂).

Klinična učinkovitost in varnost

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

V preskušanju NINOS so 235 novorojenčkov s hipoksično dihalno odpovedjo naključno razvrstili, tako da so prejeli 100 % O₂ z dušikovim oksidom (n = 114) ali brez njega (n = 121), večinoma z začetno koncentracijo 20 ppm in prekinitvijo pri čim manjših mogočih odmerkih, pri čemer je bila mediana trajanja izpostavljenosti 40 ur. Cilj tega dvojno slepega, randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja je bil določiti, ali bo inhalacijski dušikov oksid zmanjšal pojavnost smrti in/ali uvedbo zunajtelesne membranske oksigenacije (ECMO - *extracorporeal membrane oxygenation*). Pri novorojenčkih z manj kot popolnim odzivom pri 20 ppm so ocenili odziv na 80 ppm dušikovega oksida ali kontrolni plin. Skupna incidenca smrti in/ali uvedbe ECMO (prospektivno opredeljen primarni opazovani dogodek) je pokazala pomembno prednost v skupini, zdravljeni z dušikovim oksidom (46 % v primerjavi s 64 %, p = 0,006). Poleg tega so podatki pokazali pomanjkanje dodatnega učinka višjega odmerka dušikovega oksida. Pogostnost neželenih učinkov je bila podobna v obeh skupinah. Kontrolni pregledi pri 18-24 mesecih starosti so bili podobni pri obeh skupinah glede na duševne, motorične, avdiološke in nevrološke ocene.

V preskušanju CINGRI so 186 donošenih in skoraj donošenih novorojenčkov s hipoksično dihalno odpovedjo in brez hipoplazije naključno razvrstili v skupino z dušikovim oksidom (n = 97) ali skupino z dušikovim plinom (placebo, n = 89) v začetnem odmerku 20 ppm, ki so ga zmanjševali na 5 ppm v 4-24 urah. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 44 ur. V naprej določeni primarni opazovani dogodek je bil začetek zdravljenja ECMO. V skupini z dušikovim oksidom je pomembno manj novorojenčkov potrebovalo ECMO kot v kontrolni skupini (31 % v primerjavi s 57 %, p < 0,001). Pri skupini, ki je prejela dušikov oksid, je prišlo do značilnega izboljšanja oksigenacije, ki so jo merili s PaO₂, OI in alveolarno-arterijskim gradientom (p < 0,001 za vse parametre). 2 (2 %) od 97 bolnikov, zdravljenih z dušikovim oksidom, sta prekinila sodelovanje v študiji zaradi ravni methemoglobina > 4 %. Pogostnost in število neželenih učinkov sta bila podobna v obeh skupinah.

Pri bolnikih, pri katerih opravljajo srčni kirurški poseg, so pogosto opazili povišanje tlaka v pljučni arteriji zaradi pljučne vazokonstrikcije. Pokazali so, da inhalacijski dušikov oksid selektivno zmanjša rezistenco pljučnih žil 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 preskušanju INOT27 so 795 nedonošenčkov (gestacijska starost < 29 tednov) s hipoksično dihalno odpovedjo naključno razporedili v skupini, ki sta prejeli dušikov oksid (n = 395) v odmerku 5 ppm oziroma dušik (placebo n = 400) v prvih 24 urah življenja, zdravljenje pa je trajalo od 7 do 21 dni. Primarni izid kombiniranih opazovanih dogodkov za učinkovitost glede smrti ali bronhopulmonalne bolezni (BPD - *bronchopulmonary disease*) po 36 tednih gestacijske starosti se med skupinama ni pomembno razlikoval, niti če sta se gestacijska starost (p = 0,40) ali telesna masa (p = 0,41) prilagodili kot kovariata. Skupna pojavnost intraventrikularne krvavitve je bila 28,9-odstotna (114) v skupini, ki so jo zdravili z dušikovim oksidom, v primerjavi z 22,9-odstotno (91) pri kontrolnih novorojenčkih. Skupno število smrti ob 36. tednu je bilo nekoliko večje v skupini, ki je prejela dušikov oksid, 53/395 (13,4 %), v primerjavi s kontrolno skupino, 42/397 (10,6 %). Preskušanje INOT25, ki je preučevalo učinke dušikovega oksida pri hipoksičnih nedonošenčkih, ni pokazalo izboljšanja glede živih novorojenčkov brez BDP. V tej študiji pa niso opazili razlike v incidenci intraventrikularne krvavitve ali smrti. V študiji BALLR1, ki je prav tako ocenjevala učinke dušikovega oksida pri nedonošenčkih, vendar se je dušikov oksid uvedel po 7 dnevih v odmerku 20 ppm, so ugotovili pomembno povečano število 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 kakršnega koli povečanja neželenih učinkov.

Dušikov oksid kemično reagira s kisikom in tako tvori dušikov dioksid.

Dušikov oksid ima neparen elektron, zaradi česar je molekula reaktivna. V tkivu lahko dušikov oksid tvori peroksinitrit s superoksidom (O_2^-), nestabilno spojino, ki lahko zaradi nadaljnjih reakcij oksidoredukcije povzroči poškodbo tkiva. Poleg tega ima dušikov oksid afiniteto za metaloproteine; reagira lahko tudi s SH-skupinami v proteinih in tvori nitrozilne spojine. Klinični pomen kemične reaktivnosti dušikovega oksida v tkivu ni znan. Študije so pokazale, da ima dušikov oksid farmakodinamične učinke v pljučih že pri tako majhnih koncentracijah v dihalih, kot je 1 ppm.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z inhalacijskim dušikovim oksidom za vse podskupine pediatrične populacije pri persistentni pljučni hipertenziji in drugih pljučno srčnih boleznih. Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Farmakokinetiko dušikovega oksida so preučevali pri odraslih. Dušikov oksid se po inhalaciji absorbira sistemsko. Večina ga prehaja skozi pljučne kapilare, kjer se združi s hemoglobinom, ki je od 60- do 100-odstotno nasičen s kisikom. Na tej stopnji nasičenosti s kisikom se dušikov oksid večinoma veže na oksihemoglobinom ter tvori methemoglobin in nitrat. Pri nizki nasičenosti s kisikom se lahko dušikov oksid združi z deoksihemoglobinom in prehodno tvori nitrozilhemoglobin, ki se ob izpostavljenosti kisiku pretvori v okside dušika in methemoglobin. V pljučnem sistemu se lahko dušikov oksid veže s kisikom in vodo ter tvori dušikov dioksid in nitrit, pri čemer nastaneta methemoglobin in nitrat. Zato sta končna produkta dušikovega oksida, ki vstopi v sistemski obtok, večinoma methemoglobin in nitrat.

Biotransformacija

Učinkovitost methemoglobina so preučevali kot funkcijo časa in izpostavljenosti koncentraciji dušikovega oksida pri novorojenčkih z dihalno odpovedjo. Koncentracije methemoglobina se povečajo v prvih 8 urah izpostavljenosti dušikovemu oksidu. Povprečne ravni methemoglobina so ostale pod 1 % v skupini s placebom ter skupinah z odmerkom dušikovega oksida 5 ppm in 20 ppm. V skupini z odmerkom dušikovega oksida 80 ppm so dosegle približno 5 %. Ravni methemoglobina $> 7\%$ so bile samo pri bolnikih, ki so prejeli 80 ppm, in so predstavljale 35 % bolnikov v skupini. Povprečen čas do doseganja največje koncentracije methemoglobina pri teh bolnikih je bil 10 ± 9 (SD) ur (mediana 8 ur), medtem ko je en bolnik presegel 7 % šele po 40 urah.

Izločanje

Ugotovili so, da je glavni presnovek dušikovega oksida, ki se izloča z urinom, nitrat, ki predstavlja $> 70\%$ inhaliranega odmerka dušikovega oksida. Nitrat se skozi ledvice očisti iz plazme s hitrostjo, podobno hitrosti glomerularne filtracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je zadostno preseгла največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Akutna toksičnost je povezana z anoksijo, ki je posledica povišane ravni methemoglobina.

Dušikov oksid je genotoksičen v nekaterih testnih sistemih. Dokazi o kancerogenih učinkih pri podganah pri do dveletni izpostavljenosti 20 h/dan z inhalacijo do priporočenega odmerka (20 ppm), niso bili očitni. Večjih izpostavljenosti niso preučevali.

Študije vpliva na razmnoževanje niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

V prisotnosti kisika se NO hitro pretvori v NO₂, glejte poglavje 4.5.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 50 °C.

Upoštevati je treba vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Shranjujte v originalni jeklenki. Vsebine ne prenašajte iz originalne jeklenke v drugo.

Jeklenke shranjujte v notranjih, dobro prezračenih prostorih ali zunaj v prezračevanih lopah, kjer so zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidacijo, vnetljivimi materiali, vlago, toplotnimi viri ali vžigom.

Shranjevanje na lekarniškem oddelku

Jeklenke je treba shranjevati v zračnem, čistem in zaklenjenem prostoru, ki je namenjen samo shranjevanju medicinskih plinov. Znotraj tega prostora je treba ločiti mesta, namenjena shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje na medicinskem oddelku

Jeklenke je treba shranjevati na mestu, opremljenem z ustreznimi materiali, tako da so jeklenke postavljene navpično.

Transport jeklenk

Jeklenke je treba transportirati z ustreznim materialom, ki jih zaščiti pred nevarnostjo udarcev in padcev.

Med prevozi bolnikov, zdravljenih z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer, med bolnišnicami in znotraj bolnišnice, je treba jeklenke pritrditi tako, da so postavljene navpično in da se prepreči tveganje padca ali nepravčasne spremembe dovajanja. Pozornost je potrebna predvsem pri privijanju regulatorja tlaka, da se prepreči tveganje nenamernih odpovedi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-litraska, 10-litraska in 20-litraska aluminijasta jeklenka (prepozna se po turkizno modrem zgornjem delu in belem telesu), napolnjena pri tlaku 200 barov, opremljena z ventilom z zadržnim tlakom, iz nerjavečega jekla s posebnim izhodnim priključkom.

| | |
|--------------------------------|---|
| Vodna prostornina vsebnika [l] | Enakovredna količina plinastega dušikovega oksida |
|--------------------------------|---|

| | v litrih pri 1 baru in 15 °C |
|----|------------------------------|
| 2 | 381 |
| 10 | 1.903 |
| 20 | 3.806 |

Velikosti pakiranja:

2-litrska aluminijasta jeklenka

10-litrska aluminijasta jeklenka

20-litrska aluminijasta jeklenka

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo/ravnanje z zdravilom Medicinski dušikov oksid Messer

Ko priključite jeklenko zdravila Medicinski dušikov oksid Messer na sistem za dovajanje, se morate vedno prepričati, da je koncentracija jeklenke enaka koncentraciji, za katero je sistem konfiguriran.

Za preprečitev kakršnih koli nesreč morate popolnoma upoštevati naslednja navodila:

- pred uporabo morate preveriti, ali je material v dobrem stanju;
- jeklenke morate ob shranjevanju pritrditi, da preprečite nenameren padec;
- ventila ne smete odpreti silovito, ampak počasi;
- jeklenke z ventilom, ki ni zavarovan z zaporko ali pokrovčkom, ne smete uporabljati;
- tlačni regulator morate pred vsako novo uporabo izprazniti z mešanico dušika/dušikovega oksida, da preprečite vdihavanje dušikovega dioksida;
- okvarjenega ventila ne smete uporabljati ali popravljati; vrnite ga distributerju/izdelovalcu;
- tlačnega regulatorja ne smete zategniti s kleščami, saj bi s tem lahko zdrobili tesnilo.

Vsa oprema, vključno s priključki, cevmi in napeljavami, ki se uporabljajo za dovajanje dušikovega oksida, mora biti iz materialov, združljivih s plinom. Glede na korozijo se dovodni sistem deli v dve coni: 1) Iz ventila plinske jeklenke v vlažilnik (suhi plin) in 2) Iz vlažilnika v odtok (vlažen plin, ki lahko vsebuje NO₂). Testi kažejo, da se lahko mešanice suhega dušikovega oksida uporabljajo z večino materialov. Vendar pa lahko prisotnost dušikovega dioksida in vlage ustvari agresivno okolje. Od kovinskih materialov se lahko priporoča samo nerjavno jeklo. Testirani polimeri, ki se lahko uporabljajo v sistemih za dajanje dušikovega oksida, vključujejo polietilen (PE) in polipropilen (PP). Butilni kavčuk, poliamid in poliuretan se ne smejo uporabljati. Politrifluorokloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer in politetrafluoretilen se pogosto uporabljajo s čistim dušikovim oksidom in drugimi korozivnimi plini. Veljajo za tako inertne, da testiranje ni bilo potrebno.

Inštalacija sistema napeljave dušikovega oksida z dobavnimi postajami s plinskimi jeklenkami, fiksnih omrežij in enot terminala je prepovedana.

Na splošno ni potrebe za odstranjevanje odvečnega plina, vendar pa je treba upoštevati kakovost zraka na delovnem mestu. Sledovi koncentracij NO ali NO₂/NO_x ne smejo presegati mej poklicne izpostavljenosti v državi. Nenamerna izpostavljenost bolnišničnega osebja dušikovemu oksidu je povezana z neželenimi učinki (glejte poglavje 4.8).

Navodila za odstranjevanje jeklenke

Ko je jeklenka prazna, je ne smete zavreči. Prazne jeklenke bo odpeljal dobavitelj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Messer Slovenija d.o.o.

Jugova ulica 20

2342 Ruše

Slovenija
+386 2 669 03 00
+386 2 661 60 41
info.si@messergroup.com

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

H/17/02303/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 9. 2018