

ZAŁĄCZNIK I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VasoKINOX 450 ppm mol/mol, gaz medyczny, sprężony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tlenek azotu.....450 ppm mol/mol.

Tlenek azotu (NO) 0.450 ml w

Azocie (N₂) 999.55 ml

5-litrowa butla napełniona do 200 barów dostarcza 0,94 m³ gazu przy ciśnieniu 1 bara w temperaturze 15°C.

11-litrowa butla napełniona do 200 barów dostarcza 2,1 m³ gazu przy ciśnieniu 1 bara w temperaturze 15°C.

20-litrowa butla napełniona do 200 barów dostarcza 3,8 m³ gazu przy ciśnieniu 1 bara w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny, sprężony. Gaz bezbarwny i bezwonny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VasoKINOX, w połączeniu ze wspomaganiami oddychania i innymi odpowiednimi substancjami czynnymi, jest wskazany do leczenia:

- noworodków w wieku ≥ 34 tygodni życia płodowego z hipoksemiczną niewydolnością oddechową powiązaną z klinicznymi i echokardiograficznymi objawami nadciśnienia płucnego, w celu poprawy dotlenienia i zmniejszenia potrzeby pozaustrojowego dotleniania membranowego.
- okołoperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku od 0 - 17 lat, poddanych operacji serca w celu selektywnego zmniejszenia ciśnienia płucnego i poprawienia czynności prawej komory serca, a także dotlenienia poprzez zwiększenie przepływu płucnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dawkowanie należy dostosować do klinicznego stanu pacjenta (zaawansowania nadciśnienia płucnego) oraz jego wieku.

Zasada najmniejszej skutecznej dawki powinna stanowić regułę, celem ograniczenia działania toksycznego związanego z podaniem tlenu azotu. Leczenia produktem VasoKINOX nie należy przerywać w nagły sposób w celu uniknięcia ryzyka nawrotu.

a) Trwałe Nadciśnienie Płucne u Noworodka (TNPN)

Stosowanie tlenu azotu powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w intensywnej terapii noworodków.

Stosowanie powinno być ograniczone do tych oddziałów neonatalnych, których personel został

odpowiednio przeszkolony w zakresie stosowania systemu dostarczającego tlenek azotu. VASOKINOX powinien być stosowany wyłącznie zgodnie z przepisem lekarza neonatologa. Stosowanie wziewnego tlenu azotu powinno nastąpić tylko po zoptymalizowaniu wspomaganie oddechowego według najbardziej aktualnych praktyk postępowania klinicznego. To oznacza optymalizację objętości oddechowej/ciśnien oddechowych oraz rekrutacji (ucynniania) pęcherzyków płucnych (stosowanie surfaktantu, techniki wentylacji oscylacyjnej z wysokimi częstotliwościami oraz dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego) w zależności od potrzeb pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka wziewnego NO to 20 ppm.

Dawka początkowa wynosi 20 ppm. Rozpocząć możliwie jak najwcześniej, w ciągu pierwszych 4-24 godzin leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, że w przypadku zastosowania mniejszej dawki utlenowanie krwi tętniczej jest odpowiednie.

Terapia wdychanym tlenkiem azotu powinna być utrzymywana na poziomie 5 ppm, do czasu poprawy dotlenienia noworodka w ten sposób, że FiO_2 (ułamek wdychanego tlenu) może być utrzymywany na poziomie poniżej 60%.

Czas trwania terapii jest zmienny, ale zazwyczaj trwa krócej niż cztery dni.

Próbę odstawienia wziewnego NO należy podjąć w momencie w którym wydaje się to właściwe. Niemowlęta, którym nie można przerwać podawania wziewnego NO w ciągu 4 dni powinny zostać poddane starannym badaniom diagnostycznym pod kątem innych chorób.

b) *Nadciśnienie płucne związane z operacją serca*

Stosowanie tlenu azotu powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie anestezji stosowanej w kardio-torakochirurgii oraz intensywnej terapii. Stosowanie powinno być ograniczone do oddziałów torakochirurgii, które otrzymały odpowiednie szkolenie w zakresie stosowania systemu dostarczającego tlenek azotu. Produkt leczniczy VasoKINOX powinien być podawany zgodnie z zaleceniem anestezjologa lub lekarza oddziału intensywnej terapii.

Produkt leczniczy VasoKINOX powinien być stosowany wyłącznie po wyczerpaniu standardowych procedur zachowawczych, na każdym etapie prowadzenia okołoperacyjnego w celu obniżenia ciśnienia płucnego. Wziewne podawanie NO ma zazwyczaj miejsce w uzupełnieniu do innych standardowych procedur leczenia w postępowaniu okołoperacyjnym, takich jak, między innymi, stosowanie inotropowych i wazoaktywnych produktów leczniczych. VasoKINOX powinien być podawany wyłącznie pod ścisłą kontrolą hemodynamiki i utlenowania krwi.

Zalecany zakres użycia wynosi od 2 do 20 ppm. Zalecana maksymalna dawka wynosi 20 ppm.

U dorosłych dawka może być zwiększona do 40 ppm, jeżeli mniejsza dawka nie przyniosła wystarczających efektów klinicznych. W tym przypadku należy regularnie monitorować stan pacjenta, a ekspozycja na taką wyższą dawkę powinna być jak najkrótsza.

U noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat, dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 10 ppm wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 20 ppm, jeśli mniejsza dawka nie przyniosła wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę; dawka powinna być zmniejszona do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej i systemowe utlenowanie krwi tętniczej pozostają odpowiednie przy stosowaniu mniejszej dawki.

Czas trwania leczenia będzie zróżnicowany, w zależności od choroby, leczonego pacjenta oraz od stanu krążenia płucnego.

Wdychany tlenek azotu działa szybko, zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawa oksigenacji są zauważalne w ciągu 5-20 minut. Jeśli efekty są niewystarczające, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach.

Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli po 30-minutowej terapii próbnej nie zostaną zaobserwowane korzystne efekty fizjologiczne.

Podawanie tlenu azotu można rozpocząć w dowolnym momencie w okresie okołoperacyjnym w celu obniżenia ciśnienia płucnego. W badaniach klinicznych leczenie było zwykle rozpoczynane przed odłączeniem krążenia pozaustrojowego. Wdychany NO podawano przez okres 7 dni w warunkach okołoperacyjnych, ale zazwyczaj czas podawania wynosi 24-48 godzin.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego VasoKINOX u wcześniaków urodzonych po okresie nie przekraczającym 34 tygodni ciąży nie zostało jeszcze ustalone, tak więc nie można formułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Dane kliniczne dotyczące sugerowanego dawkowania w przedziale wiekowym 12-17 lat są ograniczone

Odstawianie leku:

Nie należy przerywać w nagły sposób podawania produktu leczniczego VasoKINOX z powodu ryzyka wystąpienia reakcji z odbicia (Patrz punkt 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Trwałe nadciśnienie płucne u noworodka (TNPN)

Gdy zostanie podjęta decyzja o zaprzestaniu leczenia wziewnym tlenkiem azotu, dawka powinna być stopniowo zmniejszana o 1 ppm co 30 minut aż do jednej godziny, przy jednoczesnym monitorowaniu dotlenienia. Jeśli utlenowanie nie zmienia się podczas podawania wziewnego NO co 1 ppm, należy zwiększyć FiO₂ o 10%, a następnie należy przerwać podawanie wziewnego NO. Jeśli utlenowanie obniży się o więcej niż 20%, terapię wziewnym NO należy wznowić w dawce 5 ppm, a ponowną próbę odstawienia należy rozważyć po 12 do 24 godzinach.

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Próby odstawienia wziewnego NO należy rozpocząć niezwłocznie po ustabilizowaniu się hemodynamiki przy jednoczesnym odstawieniu wentylacji i wsparcia inotropowego.

Zaprzestanie leczenia wziewnym tlenkiem azotu powinno następować stopniowo przy jednoczesnej ścisłej kontroli tętniczego ciśnienia płucnego.

Można zaproponować następującą metodę odstawienia. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do 1 ppm – stosowanej przez okres co najmniej 30 minut, z jednoczesną kontrolą systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętniczego ciśnienia płucnego oraz utlenowania, a następnie zakończyć leczenie. Próbę odstawienia należy podejmować co najmniej co 12 godzin pod warunkiem, że stan pacjenta jest stabilny przy stosowaniu niskiej dawki produktu VasoKINOX.

Zbyt szybkie odstawienie leczenia wziewnym tlenkiem azotu niesie ryzyko wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z późniejszą niestabilnością hemodynamiki (efekt nawrotu).

Jeżeli po zaprzestaniu stosowania leku nastąpi wzrost ciśnienia płucnego, należy ponownie podać tlenek azotu w najmniejszej skutecznej dawce. Kolejne próby odstawienia należy rozważyć w późniejszym czasie.

Sposób podawania

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe

Tlenek azotu jest podawany za pomocą wentylowania po rozcieńczeniu w mieszance powietrze/tlen. Należy unikać bezpośredniego podawania dotchawicznego ze względu na ryzyko lokalnych uszkodzeń w wyniku kontaktu z błoną śluzową.

Przed rozpoczęciem leczenia, w momencie podłączania, należy upewnić się czy ustawienia urządzenia odpowiadają stężeniu gazu w butli.

Układ stosowany do podawania produktu leczniczego VasoKINOX powinien umożliwiać wdychanie stałego stężenia tlenu azotu, niezależnie od stosowanej wentylacji. Ponadto, czas kontaktu między tlenkiem azotu a tlenem w układzie okrężnym zapewniającym wdychanie powinien być ograniczony

do minimum, aby zmniejszyć ryzyko jednoczesnego powstawania toksycznego utleniania we wdychanym gazie (patrz sekcja 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W przypadku wentylacji w trybie „ciągłego przepływu” (wentylacja konwencjonalna lub wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości), która jest zalecana w neonatologii, możliwe jest podawanie produktu leczniczego VasoKINOX w ciągłym przepływie do wdechowego ramienia układu okrężnego jak najbliżej pacjenta.

Przy wentylacji w trybie nieciągłego przepływu sekwencyjnego, układ zapewniający podawanie tlenu azotu musi być zdolny poradzić sobie z maksymalnym stężeniem gazu. Podawanie sekwencyjne, synchronizowane z fazą wdechową zalecane jest w celu uniknięcia wahań szczytowego stężenia tlenu azotu oraz efektu szybkiego podania (bolus effect) wywołanego stałym podawaniem gazu.

W pewnych przypadkach klinicznych w razie zakłócenia wentylacji mechanicznej możliwe jest podawanie produktu leczniczego VasoKINOX za pomocą wentylacji CPAP (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych). Ilość wdychanego tlenu azotu pozwala osiągnąć takie same efekty jak wentylacja mechaniczna.

W przypadku konieczności transportu pacjenta leczonego tlenkiem azotu do innego ośrodka terapii, wskazane jest aby zapewnić ciągle podawanie wziewnego tlenu azotu w czasie transportu.

Szkolenie w podawaniu produktu

Personel szpitala musi zostać dokładnie przeszkolony w zakresie stosowania produktu leczniczego VasoKINOX, korzystania z zestawu inhalacyjnego oraz monitoringu leczenia.

Monitorowanie leczenia

Dwutlenek azotu (NO_2) może szybko tworzyć mieszanki gazowe zawierające tlenek azotu i tlen (O_2), który może powodować reakcję zapalną oraz uszkodzenie dróg oddechowych. Należy stale monitorować stężenie wdychanego tlenu azotu oraz dwutlenku azotu i FiO_2 (frakcję wdechową tlenu) w obwodzie wdechowym (oddechowym) bezpośrednio przy pacjencie, używając do tego odpowiedniego, certyfikowanego sprzętu (wyrób medyczny oznakowany znakiem CE).

Stężenie NO_2 we wdychanym powietrzu powinno pozostać na jak najniższym poziomie.

Monitorowanie tworzenia się dwutlenku azotu (NO_2):

Bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania u każdego pacjenta wymagane jest zastosowanie odpowiedniej procedury opróżniającej instalację z NO_2 .

Stężenie NO_2 należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie i zawsze poniżej 0,5 ppm. Jeżeli stężenie NO_2 jest większe niż 0,5 ppm, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo, ponownie wykalibrować analizator NO_2 , oraz w miarę możliwości zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VasoKINOX i/lub FiO_2 . Jeżeli stężenie produktu leczniczego VasoKINOX ulegnie niespodziewanej zmianie, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo oraz ponownie wykalibrować analizator.

Podczas leczenia:

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, należy ustawić następujące progi alarmowe,:

tlenu azotu ± 2 ppm od zalecanej dawki,

NO_2 : 1 ppm.

FiO_2 : $\pm 0,05$

Jeśli kiedykolwiek stężenie NO_2 przekracza 1 ppm, należy natychmiast zmniejszyć dawkę tlenu azotu.

W przypadku respiratorów objętościowych, o nieciągłym przepływie, kontrola spirometryczna może wykryć zwiększenie przepływu produktu leczniczego VasoKINOX, jeżeli stwierdzona zostanie różnica między wdychaną a wydychaną objętością.

Należy zadbać o możliwość ciągłego kontrolowania ciśnienia panującego w butli produktu leczniczego VasoKINOX, tak aby umożliwić szybką wymianę pustej butli i nie doprowadzić do sytuacji w której to leczenie zostanie przerwane w nagły sposób. Butle zapasowe powinny znajdować

się w pobliżu.

Monitorowanie tworzenia się methemoglobiny:

W porównaniu z dorosłymi, noworodki i niemowlęta mają mniejszą aktywność reduktazy methemoglobiny.

Pomiar stężenia methemoglobiny należy wykonać w ciągu godziny od rozpoczęcia terapii produktem leczniczym VasoKINOX, stosując w tym celu analizator, który potrafi skutecznie odróżnić methemoglobinę od hemoglobiny płodowej. Jeżeli stężenie methemoglobiny jest większe niż 2,5%, dawkę produktu leczniczego VasoKINOX należy zmniejszyć, oraz rozważyć zastosowanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy. Choć rzadko się zdarza, aby stężenie methemoglobiny znacznie zwiększyło się, jeżeli początkowo jest małe, to jednak dla pewności zaleca się przeprowadzać pomiar stężenia methemoglobiny raz na dobę lub co dwa dni.

U osób dorosłych przechodzących operację serca, stężenie methemoglobiny należy zmierzyć w ciągu jednej godziny po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego VasoKINOX. Jeżeli stężenie frakcji methemoglobiny wzrośnie do poziomu, który potencjalnie wywiera niekorzystny wpływ na dostarczanie tlenu, dawkę produktu leczniczego VasoKINOX należy zmniejszyć oraz rozważyć podawanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy.

Wartość graniczna narażenia personelu medycznego:

Amerkańskie (NIOSH) i europejskie urzędy zajmujące się bezpieczeństwem i higieną pracy, zalecają następujące wartości graniczne ekspozycji:

- NO: 25 ppm w ciągu 8 godzin (30 mg/m³)
- NO₂: 2 ppm (4 mg/m³)

Aby spełnione zostały powyższe zalecenia, konieczne jest przeprowadzenie analizy zawartości tlenu azotu oraz dwutlenku azotu w atmosferze.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tlenek azotu lub na substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Noworodki zależne od przecieku prawo-lewego lub ze „złośliwym” przeciekiem lewo – prawym związanym z obecnością przetrwałego przewodu tętniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Odstawianie

Nie należy przerywać leczenia produktem VasoKINOX w nagły sposób, aby uniknąć ryzyka zwiększenia ciśnienia tętniczego w płucach (PAP) i/lub nawrotu hipoksemii (obniżenie PaO₂). Pogorszenie utlenowania i zwiększenie PAP może również wystąpić u pacjentów, którzy nie reagują na VasoKINOX.

Odstawianie stosowanego wziewnie tlenu azotu powinno być stopniowe i przeprowadzane z dużą ostrożnością (patrz punkt 4.2: Dawkowanie i sposób podawania). W przypadku, gdy pacjent, u którego stosowany jest wziewnie tlenek azotu, musi być przewieziony do innego ośrodka leczenia, należy zapewnić ciągłe wziewne podawanie tlenu azotu podczas transportu.

Szczególne grupy pacjentów

Tlenek azotu w postaci wziewnej powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory i z podniesioną wartością ciśnienia zaklinowania w naczyniach płucnych (PCWP) – jako, że mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności serca (np. obrzęk płuc).

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może nasilić niewydolność serca w przypadku przecieku lewo-prawego.

Wywołane jest to niepożądanym rozszerzeniem naczyń w płucach, spowodowanym inhalacją tlenu azotu, czego konsekwencją jest dalszy wzrost istniejącej hiperperfuzji płucnej, co potencjalnie

wywołuje niewydolność wsteczną i niewydolność rzutu. Zaleca się zatem, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne hemodynamiki krążenia dużego.

Wziewny tlenek azotu należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze złożonymi wadami serca, gdzie wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej jest istotne dla utrzymania krążenia.

W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności stosowania wziewnego tlenu azotu u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

Niewłaściwa odpowiedź podczas stosowania w przypadku odpornej hipoksemii

U noworodków leczonych z powodu odpornej hipoksemii, jeżeli uznano, że odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca po 4-6 godzin od rozpoczęcia wziewnego podawania NO, powinno się rozważyć alternatywne sposoby leczenia w zależności od lokalnych uwarunkowań.

Powstawanie methemoglobiny:

Po inhalacji, końcowe związki tlenu azotu znalezione w krążeniu ogólnoustrojowym, to głównie methemoglobina i azotan. Należy kontrolować stężenie methemoglobiny we krwi u wszystkich pacjentów.

Chociaż znaczny wzrost methemoglobiny stanowi rzadkość, jeżeli jego początkowy poziom był niski, należy sprawdzić go przed rozpoczęciem terapii, a następnie w regularny sposób podczas jej trwania. Jeżeli poziom methemoglobiny przekracza 2,5%, należy zmniejszyć dawkę tlenu azotu. Jeżeli przekracza on 5%, konieczne jest przerwanie podawania. Należy wówczas rozważyć podanie reduktora, takiego jak błękit metylenowy.

Powstawanie NO₂

NO₂ szybko powstaje w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i O₂, w związku z czym tlenek azotu może spowodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Należy zmniejszyć dawkę tlenu azotu jeżeli stężenie dwutlenku azotu jest większe niż limity określone w sekcji 4.2.

Kontrola hemostazy:

Regularne monitorowanie hemostazy i pomiar czasu krwawienia są zalecane podczas podawania produktu leczniczego VasoKINOX przez dłużej niż 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności lub liczebności płytek krwi, niskim stężeniem czynnika krzepnięcia oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe. Badania na zwierzętach wykazały, że stosowany wziewnie tlenek azotu może zakłócać hemostazę i powodować wydłużenie czasu krwawienia. Dane dostępne dla osób dorosłych są sprzeczne i nie pozwalają na jednoznaczne wysnucie wniosków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W obecności tlenu, tlenek azotu ulega szybkiemu utlenieniu, tworząc wyższe pochodne nitrowe, które są toksyczne dla nabłonka oskrzeli oraz bariery pęcherzykowo-łośniczkowej. Głównym utworzonym związkiem jest dwutlenek azotu (NO₂). Szybkość utleniania jest proporcjonalna do początkowego stężenia tlenu azotu oraz tlenu we wdychanym powietrzu, a także do czasu trwania kontaktu pomiędzy NO and O₂. Jego stężenie utrzymuje się poniżej 0,5 ppm, kiedy wziewny tlenek azotu jest podawany w dawkach mniejszych niż 20 ppm i jeżeli właściwie zastosowano środki zaradcze mające na celu ograniczyć czas kontaktu pomiędzy tlenem a tlenkiem azotu. Jeżeli stężenie NO₂ przekracza 1 ppm podczas leczenia, dawka tlenu azotu i/lub FiO₂ musi być zmniejszona. Patrz sekcja 4.2 odnośnie zaleceń dotyczących monitorowania stężenia NO₂.

Istnieje możliwość, że donorowe związki tlenu azotu, takie jak nitroprusydek sodu i nitrogliceryna, nasilą ryzyko methemoglobinemii.

Tlenek azotu stosowano bezpiecznie wraz z dopaminą, dobutaminą, steroidami, surfaktantem oraz wentylacją wysokiej częstotliwości.

Wyniki doświadczeń sugerują, że tlenek azotu, a także dwutlenek azotu mogą wchodzić w reakcje chemiczne z surfaktantem i/lub białkami surfaktantu, nie powodując żadnych określonych skutków klinicznych.

Ryzyko tworzenia methemoglobiny zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu tlenu azotu z lekami zwiększającymi stężenie methemoglobiny (Np. azotany alkilowe i sulfonamidy, prylokaina).

Podczas wziewnego leczenia tlenkiem azotu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania związków mogących wpłynąć na wzrost poziomu methemoglobiny.

Dostępne dane sugerują addytywny wpływ stosowanego wziewnie tlenu azotu oraz innych leków rozszerzających naczynia, działających za pośrednictwem układów cGMP lub cAMP (inhibitory fosfodiesterazy, prostacyklina (PGI₂)...) na rozszerzenie naczyń płucnych oraz pracę prawej komory serca.

Dlatego też należy zachować ostrożność podczas wziewnego leczenia tlenkiem azotu w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Sugeruje się możliwość połączenia efektów hamujących agregację płytek krwi, jakie powodują tlenek azotu i prostacyklina oraz jej analogii, ale nie zostało to klinicznie wykazane ani wykryte.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak danych lub ich ilość jest ograniczona, jeżeli chodzi o stosowanie tlenu azotu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy VasoKINOX nie jest zalecany w okresie ciąży.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo czy tlenek azotu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie badano wydalania produktu leczniczego VasoKINOX wraz z mlekiem u zwierząt.

Nie można wykluczać ryzyka dla noworodków/ niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu leczenia produktem VasoKINOX po rozważeniu korzyści płynących z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem dla kobiety.

Płodność:

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nagłe przerwanie podawania wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do reakcji z odbicia. Reakcja z odbicia to najczęstsza reakcja niepożądana związana z klinicznym stosowaniem produktu leczniczego VasoKINOX. Reakcję z odbicia można zaobserwować zarówno na początku, jak i pod koniec terapii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Opublikowane działania niepożądane wymienione są zgodnie z konwencją częstotliwości występowania według MedDRA (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często (\geq

1/1000 do <1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstotliwość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ^a	-	Methemoglobinemia ^a	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	-	Ból głowy ^c Zawroty głowy ^c
Zaburzenia serca	-	-	-	-	-	Bradykardia ^b (po nagłym przerwaniu terapii)
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Niedodma ^a	-	-	-	Hipoksja ^{b,d} Duszność ^c Dyskomfort w klatce piersiowej ^c Suchość w gardle ^c

a: Zidentyfikowane w badaniu klinicznym

b: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

c: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu, zaobserwowane u pracowników służby zdrowia po przypadkowej ekspozycji

d: Dane PMSS (ang. Post Marketing Safety Surveillance), działania związane z gwałtownym odstawieniem produktu leczniczego i/lub uszkodzonym systemem podawania. Opisywano gwałtowne reakcje nawrotowe, takie jak nasilone zwężenie naczyń krwionośnych płuc i hipoksja po nagłym przerwaniu terapii wziewnym tlenkiem azotu, prowadzące do zapaści sercowo-naczyniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może spowodować zwiększenie stężenia methemoglobiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego VasoKINOX powoduje wzrost methemoglobiny oraz stężenia NO₂. Wysokie stężenie NO₂ może powodować ostre uszkodzenia płuci opisywano również przypadki obrzęku płuc po podaniu wysokich stężeń stosowanego wzięwnie tlenku azotu.

Działania jakie należy podjąć w razie przypadkowego przedawkowania u pacjenta:

- leczenie objawowe zaburzeń oddechowych,
- w przypadku utrzymującej się methemoglobinemii, pomimo zmniejszenia dawek lub przerwaniu leczenia, można podać dożylnie witaminę C lub błękit metylenowy, lub wykonać transfuzję krwi, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Działania jakie należy podjąć w razie inhalacji bardzo dużej ilości w wyniku przypadkowego przecieku:

- obserwacja lekarska przez co najmniej 24 godziny
- w przypadku zaburzeń oddechowych, należy zastosować leczenie objawowe

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: INNE LEKI STOSOWANE W CHOROBYCH UKŁADU ODDECHOWEGO

Kod ATC: R07AX01.

Mechanizm działania

Tlenek azotu jest wytwarzany endogennie przez liczne komórki w organizmie, w tym również przez śródbłonek naczyniowy.

Wywołuje on rozluźnienie mięśni gładkich naczyń, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych przez połączenie z żelazem hemowym cytozolowej cykazy guanylowej. Uaktywnia to cyklazę guanylową i zwiększa stężenia wewnątrzkomórkowe 3',5'-cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Wzrost cGMP wewnątrz płytek może wpływać na hamowanie agregacji płytek krwi.

Działanie farmakodynamiczne

Stosowany wzięwnie tlenek azotu wywiera selektywne działanie na płucne krążenie tętnicze ze względu na jego bardzo krótki okres życia. Hemoglobina krążąca w pobliżu miejsca jego dyfuzji poprzez błonę pęcherzykowo-włośniczkową powoduje jego dezaktywację.

Produkt leczniczy VasoKINOX wywołuje obniżenie płucnego oporu naczyniowego i jest skuteczny jedynie w przypadku istnienia wazokonstrykcji w wentylowanym obszarze płucnym. Poprawia natlenianie krwi tętniczej, powodując przemieszczenie przepływu krwi w płucach z obszarów o niewystarczającej wentylacji i o niskim współczynniku wentylacja/perfuzja (V/Q) na obszary wentylowane, zmniejszając tym samym efekt przecieku. Skuteczność tlenku azotu zależy od napowietrzenia niedodmowych obszarów płuc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podawanie wzięwnego NO u noworodków w wieku poniżej 34 tygodnia życia płodowego z hipoksemiczną niewydolnością oddechową nie wykazało żadnych korzyści. Prawdopodobnie jest to związane z mechanizmami towarzyszącymi wcześniactwu.

Korzyści z podawania wziewnego NO u noworodków w wieku ≥ 34 tygodni życia płodowego z niewydolnością oddechową zostały potwierdzone w kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych.

Skuteczność wziewnego tlenu azotu badano u noworodków z hipoksemiczną niewydolnością oddechową o różnej etiologii. W przypadku noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym wdychanie NO zwiększa natlenienie i zmniejsza potrzebę natlenienia przez membranę pozaustrojową. Przeprowadzono meta-analizę na podstawie 14 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u niemowląt urodzonych o terminie lub w jego okolicach, u których występowała hipoksemiczna niewydolność oddechową.

Zaobserwowano znaczące zmniejszenie zapotrzebowania na pozaustrojowe natlenianie membranowe (ECMO) (ryzyko względne 0.63, 95% przedział ufności (CI) 0.54, 0.75) (n = 810).

Parametry natlenienia odnotowano w sześciu badaniach włączonych do meta-analizy. Między 30 a 60 minutą leczenia, Wskaźnik natlenienia jest zmienne mniejszy w grupie stosującej iNO (średnia różnica ważona -9.59, 95% CI -12.50, -6.68) (n = 698). PaO₂ w ciągu 30 do 60 minut po leczeniu jest znacznie wyższy w grupie iNO (średnia ważona różnica 45.5 mm Hg, 95% CI 34.7, 56.3) (n = 699). Natlenienie poprawia się u około 50% niemowląt otrzymujących iNO (n = 698).

Nadciśnienie płucne i podwyższone opory w naczyniach płucnych są często obserwowane u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, najczęściej po odstawieniu od krążenia pozaustrojowego. Wynika to ze zwężenia naczyń płucnych prawdopodobnie spowodowanego przez kilka przyczyn, w tym skutek stanów zapalnych występujących po operacji. Zwiększona odporność naczyń płucnych może prowadzić do niewydolności prawej komory serca. Ustalono, że wdychany tlenek azotu redukuje płucny opór naczyniowy oraz hamuje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, co może prowadzić do zwiększenia we frakcji prawej komory wyrzutowej. Działania te prowadzą do stabilizacji hemodynamicznej i lepszego utlenowania krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wdychany tlenek azotu jest dystrybuowany przez krążenie systemowe. Największa jego część przechodzi przez błonę pęcherzykowo-łośniczkową i wiąże się z hemoglobiną nasyconą tlenem w zakresie od 60% do 100%. Na tym poziomie nasycenia tlenem, tlenek azotu wiąże się głównie z oksyhemoglobiną, która przekształca się w methemoglobinę i azotany. Przy niskim nasyceniu tlenem, tlenek azotu wiąże się z deoksyhemoglobiną, tworząc nietrwałą nitrozylohemoglobinę, która wystawiona na działanie tlenu jest przetwarzana na tlenki azotu i methemoglobinę. Tlenek azotu wchodzi w reakcję chemiczną z tlenem i wodą tworząc dwutlenek azotu i azotyny, które reagują z oksyhemoglobiną, tworząc odpowiednio methemoglobinę i azotany. Dlatego też główne metabolity tlenu azotu znalezione w krążeniu ogólnoustrojowym, to methemoglobina i azotany.

Azotany są wydalane głównie w moczu, natomiast methemoglobina jest metabolizowana w ciągu kilku godzin do hemoglobiny przez reduktazy endogenne. Azotany wydalane w moczu stanowią ponad 70% dawki stosowanego wziewnie tlenu azotu.

Rozkład methemoglobiny badano jako zależność czasu i ekspozycji na stężenia tlenu azotu u noworodków z niewydolnością oddechową. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w czasie pierwszych 8 godzin ekspozycji na tlenek azotu. Średnie stężenie methemoglobiny w grupie placebo i grupach poddanych działaniu NO w dawce 5 ppm i 20 ppm pozostało poniżej 1%, natomiast osiągnęła około 5% w grupie poddanej działaniu NO w dawce 80 ppm. Poziom methemoglobiny $> 7\%$ został osiągnięty tylko u 35% pacjentów otrzymujących dawkę 80 ppm. Średni czas do osiągnięcia maksymalnej wartości methemoglobiny wynosił 10 ± 9 (SD) godzin (mediana 8 godzin) wśród tych 13 pacjentów; ale u jednego pacjenta poziom methemoglobiny nie przekroczył 7% aż do upływu 40 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne objawy toksyczności w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa powiązane są z czynnościowymi objawami toksyczności płucnej związanej z methemoglobinemią, co jest biomarkerem toksyczności w przypadku tlenu azotu.

Przy braku formalnych badań korelacji farmakokinetycznych, porównania międzygatunkowe nie pozwalają oszacować marginesu bezpieczeństwa.

Tlenek azotu podawany nowonarodzonym/młodocianym szczurom począwszy od 2-go dnia życia do 29-ego dnia życia w dawce 100 ppm nie wykazał żadnej toksyczności w odniesieniu do rozwoju poporodowego, w tym zdolności rozrodczych. Nie przeprowadzono dalszych badań nad toksycznym wpływem na rozród. Zestaw testów genotoksyczności wykazał właściwości mutagenne tlenu azotu w niektórych testowanych układach in vitro najprawdopodobniej związanych z peroksyazotynami i reaktywnymi formami tlenu, uzyskanych w wyniku utleniania tlenu azotu.

Nie zaobserwowano działania klastogenego w układach in vivo.

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ogół urządzeń, w tym złączki, rury i instalacja obiegowa, służące do doprowadzania tlenu azotu, powinny być wykonane z materiałów kompatybilnych z gazem. Jedynie stal nierdzewna może być zalecana, jeżeli chodzi o części metalowe urządzeń. Do badanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, zaliczyć można polietylen (PE) i polipropylen (PP).

W obecności tlenu, tlenek azotu szybko tworzy dwutlenek azotu (NO₂), patrz punkt 4.5.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zabronione jest tworzenie obiegu zapewniającego podawanie tlenu azotu, składającego się z centralnej instalacji z centralnie przechowywanymi butlami, a także z przewodami i złączkami przymocowanymi obok łóżka pacjenta.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle powinny być przechowywane w czystym, odpowiednio wietrzonym i zamkniętym pomieszczeniu przeznaczonym do przechowywania gazów do medycznego użytku. Określona przestrzeń powinna być przeznaczona w tym pomieszczeniu do przechowywania butli produktu leczniczego VasoKINOX. Powinny być one zabezpieczone, aby zapobiec uszkodzeniu i upadkowi. Powinny być również przechowywane z dala od substancji utleniających i/lub palnych, a także wilgoci.

Przechowywanie w dziale stosowania

Butla powinna być zainstalowana w odpowiednio wyposażonym miejscu celem utrzymania jej w pozycji pionowej. Należy zabezpieczyć butlę przed uszkodzeniem i upadkiem, a także trzymać ją z dala od źródła ciepła lub zapłonu, substancji utleniających i/lub palnych oraz wilgoci.

Transport butli

Należy transportować butle korzystając z odpowiedniego sprzętu (niskie wózki jezdniowe wyposażone w łańcuchy, bariery lub pierścienie) celem chronienia ich przed uszkodzeniem lub upadkiem. Podczas wewnątrzszpitalnego lub międzyszpitalnego transportu pacjentów poddawanych leczeniu tlenkiem azotu, należy solidnie przymocować butle, aby utrzymać je w pozycji pionowej i uniknąć ryzyka upadku. Szczególną uwagę należy również zwrócić na przymocowanie reduktora/regulatora ciśnienia, aby uniknąć ryzyka przypadkowego uszkodzenia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butle o pojemności 5l, 11 l i 20l napełnionych pod ciśnieniem do 200 barów.

Butle ze stopu aluminium posiadają korpus pomalowany na biało i kielich w kolorze turecki błękit.

Wyposażone są w zawór ciśnienia resztkowego ze stali nierdzewnej ze specyficznym złączem do gniazda.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć wypadków, należy ściśle przestrzegać następujących instrukcji:

- sprawdzić czy urządzenie jest gotowe do pracy przed użyciem.
- solidnie przymocować butle za pomocą łańcuchów i haków na stojaku, aby zapobiec przypadkowemu upadkowi
- nigdy nie otwierać zaworu w gwałtowny sposób :zawór należy powoli otwierać aż do końca w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara, a następnie przekrócić zawór o ćwierć ruchu zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
- nigdy nie obsługiwać butli, na której zawór nie jest zabezpieczony pokrywą ochronną i folią ochronną.
- Należy stosować specyficzną złączkę ISO 5145 (2004): nr 29 specyficzny NO/N2 (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- należy stosować regulator ciśnienia, który daje ciśnienie co najmniej równe 1,5 maksymalnej wartości ciśnienia roboczego butli gazowej (200 bar)
- przy każdym nowym zastosowaniu należy odpowietrzyć reduktor ciśnienia/przepływomierz używający mieszanki tlenu azotu/azot
- nie próbować dokonać naprawy wadliwego zaworu
- nie dokręcać reduktora ciśnienia/przepływomierza za pomocą obcęgow, w przeciwnym razie może to doprowadzić do zgniecenia uszczelki i uszkodzenia urządzenia zapewniającego podawanie
- odprowadzać wydychane gazy na zewnątrz (unikając obszarów, w których mogą się gromadzić). Przed użyciem należy zapewnić czy pomieszczenie posiada odpowiedni system wentylacji celem odprowadzania gazów w razie awarii lub przypadkowego przecieku.
- ponieważ tlenek azotu jest bezbarwny i bez zapachu, zaleca się stosowanie systemu detekcji we wszystkich pomieszczeniach, w których ma być używany lub przechowywany.
- Wartości graniczne narażenia personelu (patrz sekcja 4.2: Dawkowanie i sposób podawania).

Zabrania się zakładania stałej instalacji rurowej doprowadzającej tlenek azotu, obejmującej stanowisko z zapasowymi butlami z gazem, sieć stacjonarną i zespoły inhalacyjne.

Instrukcja dotycząca usuwania butli:

Nie należy wyrzucać butli po jej opróżnieniu. Puste butle zostaną odebrane przez dostawcę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

2018-03-EU-4947-BE/H/134/001/IB/026

75 Quai d'Orsay
75341 PARIS Cedex 07
FRANCJA

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21898

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 02 czerwiec 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27/07/2018