

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NOXAP, 200 ppm mol/mol, gaz medyczny, sprężony.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tlenek azotu (NO) 200 ppm mol/mol.

0,2 ml tlenku azotu (NO) w 999,8 ml azotu (N<sub>2</sub>).

Butla o objętości 2 litrów pod ciśnieniem 200 bar zawierająca 400 litrów (= 0,400 m<sup>3</sup>) gazu w warunkach ciśnienia 1 bar w temperaturze 15°C.

Butla o objętości 5 litrów pod ciśnieniem 200 bar zawierająca 945 litrów (= 0,945 m<sup>3</sup>) gazu w warunkach ciśnienia 1 bar w temperaturze 15°C.

Butla o objętości 10 litrów pod ciśnieniem 200 bar zawierająca 1890 litrów (= 1,890 m<sup>3</sup>) gazu w warunkach ciśnienia 1 bar w temperaturze 15°C.

Butla o objętości 20 litrów pod ciśnieniem 200 bar zawierająca 3780 litrów (= 3,780 m<sup>3</sup>) gazu w warunkach ciśnienia 1 bar w temperaturze 15°C.

Butla o objętości 40 litrów pod ciśnieniem 200 bar zawierająca 7560 litrów (= 7,560 m<sup>3</sup>) gazu w warunkach ciśnienia 1 bar w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny, sprężony.

Bezbarwny i bezwonny gaz.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie noworodków  $\geq 34$ . tygodnia wieku ciążowego z hipoksyjną niewydolnością oddechową związaną z klinicznymi lub echokardiograficznymi oznakami nadciśnienia płucnego w celu zwiększenia utlenowania krwi (oksygenacji) i ograniczenia konieczności stosowania membranowego natleniania pozaustrojowego (ECMO).

Leczenie śród- i pooperacyjne nadciśnienia płucnego w związku z zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi serca u osób dorosłych, dzieci i noworodków w celu selektywnego obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej, poprawy czynności prawej komory serca i utlenowania.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Leczenie przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (PPHN)

Przepisywanie tlenu azotu powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w intensywnej opiece medycznej noworodków. Lek ten można stosować tylko na oddziałach noworodkowych, na których przeprowadzono odpowiednie szkolenie z zakresu systemów do podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy Noxap należy podawać wyłącznie według zaleceń lekarza nadzorującego leczenie.

Lek Noxap można stosować, tylko jeśli wspomaganie oddychania jest optymalne. Produkt leczniczy Noxap powinien być stosowany u niemowląt podłączonych do respiratora, w przypadku których oczekuje się, że będą wymagały sztucznej wentylacji przez > 24 godziny.

Odpowiedź na leczenie z użyciem leku Noxap u pacjentów z hipoksyjną niewydolnością oddechową jest optymalna, jeśli uzyska się optymalne zaangażowanie pęcherzyków płucnych poprzez dostosowanie ciśnienia i objętości podawanego gazu z użyciem surfaktantów, wentylacji o dużej częstotliwości i wentylacji z dodatnim ciśnieniem w końcowej fazie wydechu, zależnie od potrzeb pacjenta.

Leczenie nadciśnienia płucnego związanego z zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi serca  
Tlenek azotu można stosować tylko pod nadzorem lekarza doświadczonego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej opieki medycznej w przypadku chorób serca i klatki piersiowej oraz na oddziałach leczenia tych chorób, na których przeprowadzono odpowiednie szkolenie z zakresu systemów do podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy Noxap należy podawać wyłącznie według zaleceń anestezjologa lub lekarza z oddziału intensywnej opieki medycznej.

## **Dawkowanie**

### Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków

Noworodki > 34. tygodnia wieku ciążowego: maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Noxap wynosi 20 ppm i nie należy jej przekraczać. Możliwie jak najszybciej i w ciągu pierwszych 4–24 godzin leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszyć do 5 ppm lub niższej, pod warunkiem utrzymania parametrów klinicznych utlenowania i ciśnienia w tętnicy płucnej w pożądanych zakresach, dopasowując w ten sposób dawkę do indywidualnych potrzeb pacjenta. Leczenie produktem leczniczym Noxap należy kontynuować do zaobserwowania poprawy natlenienia krwi noworodka, tak aby frakcja wdychanego tlenu spadła poniżej 60% ( $\text{FiO}_2 < 0,60$ ).

Leczenie produktem leczniczym Noxap można kontynuować do momentu ustąpienia desaturacji tlenem, gdy pacjent będzie gotowy do powolnego odstawiania leczenia. Wymagana długość leczenia z użyciem produktu leczniczego Noxap jest różna, lecz powinna być możliwie jak najkrótsza. Zwykle jest to < 4 dni. Jeśli nie występuje odpowiedź na inhalację tlenkiem azotu, patrz punkt 4.4.

## **Odstawianie**

Z powodu ryzyka wystąpienia efektu z „odbicia” nie wolno gwałtownie przerywać podawania leku Noxap. Leczenie produktem leczniczym Noxap należy przerywać dopiero po stabilizacji parametrów klinicznych w satysfakcjonujących zakresach lub, w przypadku hipoksyjnej niewydolności oddechowej, gdy zapotrzebowanie na wspomaganie oddychania ( $\text{FiO}_2$  i PEEP) znacząco spadnie, lub po 96 godzinach leczenia.

Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Noxap należy zmniejszyć stężenie wdychanego tlenu azotu do 1 ppm w okresie od 30 minut do godziny.

W przypadkach hipoksyjnej niewydolności oddechowej, gdy natlenienie jest stabilne podczas podawania produktu leczniczego Noxap w dawce 1 ppm, należy zwiększyć  $\text{FiO}_2$  o 10–20%, po czym leczenie lekiem Noxap można zakończyć. Pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem jakichkolwiek oznak niedotlenienia i jeśli natlenienie krwi spadnie o > 20%, leczenie produktem leczniczym Noxap należy wznowić w dawce 5 ppm, a następnie przerwać po kolejnych 12–24 godzinach po ocenie poziomu natlenienia.

Jeśli kryteria zakończenia leczenia produktem leczniczym Noxap nie zostaną spełnione po 4 dniach stosowania, należy poddać noworodka szeroko zakrojonym badaniom diagnostycznym pod kątem możliwych schorzeń współistniejących.

### Nadciśnienie płucne związane z zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi serca

Leczenie produktem leczniczym Noxap można prowadzić wyłącznie pod warunkiem optymalizacji zachowawczego wspomaganie oddychania. W badaniach klinicznych inhalację tlenkiem azotu stosowano łącznie ze standardowymi schematami leczenia w warunkach śródoperacyjnych, w tym razem z produktami leczniczymi o działaniu inotropowym i wazoaktywnym. Podczas leczenia produktem leczniczym Noxap należy uważnie obserwować parametry hemodynamiczne i natlenienia krwi. Dawkę należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta (nasilenie nadciśnienia w tętnicy płucnej) i grupy wiekowej (noworodki, dzieci i dorośli). Zalecana dawka początkowa wynosi 20 ppm. Dawkę należy stopniowo dostosować do uzyskania najmniejszej skutecznej dawki i tylko w wyjątkowych sytuacjach należy ją zwiększać powyżej poziomu 20 ppm do maksymalnej wartości wynoszącej 40 ppm. Skutki inhalacji tlenkiem azotu pojawiają się szybko. Obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej i zwiększenie natlenienia obserwuje się w ciągu 5–20 minut. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach. Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli po 30 minutach terapii wstępnej nie stwierdzi się korzystnego wpływu na parametry hemodynamiczne i natlenienia krwi.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym punkcie czasowym w okresie śródoperacyjnym, aby poprawić hemodynamikę płucną i natlenienie. W badaniach klinicznych leczenie często rozpoczynano przed odłączeniem od krążenia pozaustrojowego. Inhalację tlenkiem azotu w warunkach śródoperacyjnych prowadzono przez okres do 7 dni, ale czas leczenia wynosił najczęściej 24–48 godzin.

Z powodu ryzyka wystąpienia podczas inhalacji NO toksycznych poziomów NO<sub>2</sub> należy stale kontrolować poziom tego gazu w wdychanej mieszance.

Wymagana długość leczenia produktem leczniczym Noxap zależy od zaburzeń występujących u pacjenta i odpowiedzi na inhalację NO. Należy podejmować próby odstawienia leczenia produktem leczniczym Noxap w pewnych odstępach czasu do uzyskania stabilizacji parametrów hemodynamicznych w płucach.

### **Odstawianie**

Próby odstawienia produktu leczniczego Noxap należy rozpoczynać w momencie ustabilizowania parametrów hemodynamicznych, ograniczając jednocześnie wspomaganie oddychania i leczenie inotropowe. Odstawianie terapii wziewnej tlenkiem azotu należy przeprowadzać stopniowo, zmniejszając dawkę do 1 ppm w okresie 30 minut przy uważnej obserwacji układowych i ogólnoustrojowych parametrów hemodynamicznych. Próby odstawienia należy podejmować co najmniej co 12 godzin, jeśli parametry hemodynamiczne i natlenienie krwi są stabilne przy małej dawce produktu leczniczego Noxap. Zbyt gwałtowne odstawienie wziewnej terapii tlenkiem azotu niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z następczą niestabilnością krążeniową.

### **Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów**

Brak stosownych danych dotyczących dostosowywania dawki w szczególnych grupach pacjentów, takich jak pacjenci z zaburzeniami czynności nerek bądź wątroby lub pacjenci w podeszłym wieku. Z tego powodu należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o leczeniu tych pacjentów produktem leczniczym Noxap.

### **Sposób podawania**

Różne sposoby podawania leku Noxap mają wpływ na jego profil toksyczności, należy więc przestrzegać zaleceń dotyczących sposobu podawania.

- **Stosowanie jednocześnie z mechaniczną wentylacją**

Tlenek azotu podaje się zwykle pacjentowi drogą mechanicznej wentylacji po rozcieńczeniu mieszaniną tlenu i powietrza przy użyciu specjalnego aparatu do dostarczania tlenu azotu, zatwierdzonego do użytku klinicznego zgodnie z normami Wspólnoty Europejskiej (mającego oznaczenie CE). Bezpośrednie podanie dotchawicze nierozcieńczonego produktu jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia miejscowych zmian chorobowych w błonie

śluzowej wskutek kontaktu z tlenkiem azotu w dużym stężeniu. Zestaw do podawania produktu musi zapewniać stałe stężenie wdychanego produktu leczniczego Noxap niezależnie od typu stosowanego respiratora.

Produkt leczniczy Noxap można podawać, prowadząc wentylację o stałym lub przerywanym przepływie poprzez wdechową gałąź obwodu respiratora.

W przypadku pacjentów, u których prowadzi się wentylację o przerywanym przepływie, zastosowanie stałego przepływu NO może spowodować uzyskanie większych stężeń NO<sub>2</sub>, jak również gromadzenie się niewielkich ilości NO we wdechowej gałęzi obwodu respiratora w fazie wydechu, ponieważ stężenie NO jest wyższe, a FiO<sub>2</sub> niższe.

Aby uniknąć tych problemów, podczas podawania tlenu azotu w układzie oddechowym o przerywanym przepływie należy zapobiegać nagłym wzrostom stężenia. Zaleca się zsynchronizowane, sekwencyjne podawanie w fazie wdechowej.

- Stosowanie z aparatami anestetycznymi

Podawanie produktu leczniczego Noxap poprzez złącze Y gałęzi wdechowej aparatu anestetycznego w małej odległości od pacjenta wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności i starannego usunięcia wszelkich wydychanych pozostałości tlenu azotu i NO<sub>2</sub>. Jest to spowodowane faktem, iż aparaty anestetyczne są układami półotwartymi i dochodzi w nich do nasilonego gromadzenia wydychanego tlenu i dwutlenku azotu. Należy prawidłowo zainstalować filtry do usuwania wydychanego tlenu i dwutlenku azotu, aby zapobiegać skrajnym wahaniom stężenia wdychanego tlenu azotu i powstaniu toksycznych stężeń NO<sub>2</sub>.

- Monitorowanie podawania produktu leczniczego Noxap

Tlenek azotu należy prawidłowo wymieszać z innymi gazami w obwodzie respiratora. Warto zadbać, aby czas kontaktu tlenu azotu i tlenu z obwodem wdechowym był możliwie jak najkrótszy, co pozwoli na ograniczenie ryzyka tworzenia się toksycznych pochodnych wdychanego gazu, powstających w drodze oksydacji. Z tego powodu zaleca się podawanie tlenu azotu poprzez gałąź wdechową układu respiratora lub powyżej złącza Y.

Należy zachować co najmniej 15 cm odstęp od ust pacjenta, aby umożliwić uzyskanie jednorodnej mieszaniny produktu z gazem z respiratora.

Aby uniknąć błędów w dawkowaniu, należy stale monitorować stężenie wdychanego produktu leczniczego Noxap oraz odpowiednio je regulować w gałęzi wdechowej obwodu, w pobliżu pacjenta i w pobliżu końcówki rurki intubacyjnej. W tej samej lokalizacji obwodu należy również monitorować stężenie dwutlenku azotu (NO<sub>2</sub>) i FiO<sub>2</sub>, korzystając z prawidłowo skalibrowanego i zatwierdzonego przez WE urządzenia do monitorowania. Stężenie dwutlenku azotu we wdychanej mieszaninie musi być możliwie jak najniższe i jeśli przekracza 0,5 ppm mimo niewystąpienia awarii systemu podawania gazu, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Noxap i (lub) FiO<sub>2</sub>.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta niezbędne jest również zainstalowanie i skonfigurowanie odpowiednich alarmów dotyczących tlenu azotu ( $\pm 2$  ppm przepisanej dawki), NO<sub>2</sub> (maksymalnie 0,5 ppm) i FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Jeśli wystąpi nieoczekiwana zmiana stężenia produktu leczniczego Noxap, należy sprawdzić system podawania gazu pod kątem uszkodzeń i ponownie skalibrować analizator. Należy również monitorować ciśnienie w butli z produktem leczniczym Noxap, aby umożliwić jej wymianę bez przerywania lub zmiany leczenia. Należy zawsze mieć w pobliżu zapasowe butle z gazem, aby umożliwić wymianę zgodnie z zapotrzebowaniem. Konieczny jest również akumulator na wypadek awarii zasilania elektrycznego.

Leczenie z użyciem produktu leczniczego Noxap musi być możliwe zarówno w drodze wentylacji mechanicznej, jak i ręcznej, aby można było kontynuować leczenie również w razie potrzeby przetransportowania lub resuscytacji pacjenta. Lekarz musi mieć łatwy dostęp do głowy pacjenta, aby móc w razie potrzeby podać tlenek azotu z rezerwowego źródła.

### **Limity narażenia personelu szpitala**

Zgodnie z przepisami obowiązującymi w większości krajów górna granica narażenia personelu na tlenek azotu wynosi 25 ppm w ciągu 8 godzin ( $30 \text{ mg/m}^3$ ), a na dwutlenek azotu — 2–3 ppm ( $4\text{--}6 \text{ mg/m}^3$ ). Ekstrapolując, te limity oznaczają, że na oddziałach intensywnej opieki medycznej, gdzie tlenek azotu może być podawany przez okres 24 godzin, zaleca się utrzymywanie stężenia  $\text{NO}_2$  w otaczającym powietrzu na poziomie  $< 1,5 \text{ ppm}$ . Stałe monitorowanie poziomu  $\text{NO}_2$  w otaczającym powietrzu jest obowiązkowe.

### **Monitorowanie tworzenia się dwutlenku azotu**

Dwutlenek azotu tworzy się szybko w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i tlen w ilościach, które zależą od stężenia  $\text{NO}$  i  $\text{O}_2$ .  $\text{NO}_2$  jest toksycznym gazem, który może wywoływać reakcję zapalną w drogach oddechowych, a jego tworzenie musi być w związku z tym ściśle monitorowane.

Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać odpowiednie czynności, aby oczyścić system z  $\text{NO}_2$ . Należy utrzymywać możliwie jak najniższe stężenie  $\text{NO}_2$ , które musi być niższe niż 0,5 ppm. Jeśli stężenie  $\text{NO}_2$  przekracza 0,5 ppm, należy skontrolować system dostarczania gazu pod kątem uszkodzeń i ponownie skalibrować analizator  $\text{NO}_2$ . Jeśli to możliwe, należy też zmniejszyć stężenie produktu leczniczego Noxap i (lub)  $\text{FiO}_2$ .

### **Monitorowanie tworzenia się methemoglobiny (MetHb)**

Wdychany tlenek azotu jest szybko przekształcany i powoduje tworzenie methemoglobiny i azotanów, które trafiają do krążenia obwodowego. Azotany są wydalane przez nerki, a methemoglobina jest redukowana przez reduktazę methemoglobinową. W porównaniu z osobami dorosłymi u noworodków występuje niższa aktywność reduktazy MetHb, dlatego w ich przypadku należy szczególnie uważnie monitorować stężenie methemoglobiny w surowicy na podstawie badania próbek krwi. Poziom MetHb należy zmierzyć w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Noxap z użyciem analizatora, który prawidłowo odróżnia hemoglobinę płodową od MetHb. Jeśli stężenie MetHb przekracza 2,5%, dawkę produktu leczniczego Noxap trzeba zmniejszyć. Jeśli stężenie przekracza 5%, leczenie produktem leczniczym Noxap należy wstrzymać oraz rozważyć zastosowanie redukujących produktów leczniczych, takich jak np. błękit metylenowy. Choć wystąpienie istotnego klinicznie stężenia MetHb zdarza się rzadko, zaleca się powtarzanie oznaczenia stężenia MetHb co 12–24 godziny, nawet jeśli początkowe pomiary wskazują na jej niski poziom.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- U noworodków z rozpoznaniem przeciekami prawo-lewym lub istotnym przeciekiem lewo-prawym.
- U pacjentów z wrodzonym lub nabytym niedoborem reduktazy methemoglobiny (MetHb) lub dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### **Środki ostrożności mające na celu uniknięcie narażenia podczas leczenia wziewnego produktem leczniczym Noxap**

- Podczas przygotowywania się do zastosowania leku Noxap i prowadzenia leczenia należy przestrzegać standardowych procedur postępowania.
- Zainstalować układy do usuwania gazu na respiratorach w celu wychwytywania gazu wydychanego przez pacjenta.
- Pobierać próbki powietrza podczas szkolenia terapeutów w zakresie prowadzenia leczenia wziewnego z użyciem  $\text{NO}$ .
- Warto zaopatrzyć personel w przenośne urządzenia alarmowe, ostrzegające przed wzrostem stężenia  $\text{NO}$  lub  $\text{NO}_2$  powyżej limitów narażenia zgodnych z przepisami BHP.

### **Środki ostrożności zapobiegające przypadkowemu opróżnieniu butli z gazem i dalsze działania**

Spontaniczny wyciek tlenu azotu z butli gazowej zdarza się niezwykle rzadko z racji ścisłej kontroli jakości podczas napełniania. Przynajmniej jedno uwolnienie gazu może nastąpić po upadku butli, który spowoduje uszkodzenie zaworu. Jest to jednak sytuacja wyjątkowa. Butle z gazem i ich zawory muszą być zgodne z normą EN 962 dotyczącą ochrony i testów zaworów butli gazowych.

Sposoby uniknięcia tego problemu:

- Personel szpitalny musi zawsze utrzymywać butle gazowe w bezpiecznej, pionowej pozycji i zagwarantować ich pewne zamocowanie, tak aby nie doszło do ich upadku lub wywrócenia.
- Podczas obchodzenia się z butlami gazowymi należy zachować ostrożność, nie wstrząsać nimi gwałtownie ani ich nie upuszczać.
- Butle gazowe można transportować wyłącznie z użyciem pojazdów i sprzętu o typie i rozmiarze odpowiednim do tego celu.
- W razie przypadkowego uwolnienia gazowego NO wyciek można wykryć na podstawie charakterystycznego pomarańczowo-brązowego koloru i ostrego, słodkiego, metalicznego zapachu. Zaleca się ewakuować wszystkie osoby z pomieszczenia i otworzyć okna.
- W szafkach i zamkniętych magazynach należy zainstalować wentylator usuwający gaz bezpośrednio na zewnątrz, aby utrzymać ujemne ciśnienie w obszarze przechowywania butli gazowych.
- Warto zainstalować system ciągłego monitorowania stężeń NO i N<sub>2</sub> w zamkniętych pomieszczeniach do przechowywania butli gazowych z NO i pomieszczeniach do prowadzenia leczenia z użyciem gazu, aby ostrzec pracowników na wypadek przypadkowego uwolnienia gazu.
- Azot gazowy może zastąpić powietrze w pomieszczeniu i obniżyć poziom tlenu.

Szkolenia przed podaniem produktu. Przed rozpoczęciem stosowania systemu do podawania tlenu azotu wyspecjalizowane placówki i zespoły powinny przejść odpowiednie szkolenie z zakresu standardowych procedur postępowania.

Szkolenia personelu szpitalnego powinny obejmować przede wszystkim następujące zagadnienia:

- Znajomość prawidłowej metody konfigurowania systemu do podawania gazu, systemu wspomagania oddychania i podłączania butli z produktem leczniczym Noxap.
- Aspekty eksploatacyjne:
  - Przed użyciem sprawdzić listę kontrolną (zestaw czynności do wykonania bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegu u każdego pacjenta, aby zapewnić prawidłowe funkcjonowanie systemu i oczyszczenie go z NO<sub>2</sub>).
  - Konfiguracja aparatu do podawania tlenu azotu o odpowiednim stężeniu.
  - Konfiguracja alarmu przekroczenia maksymalnych i minimalnych stężeń w sprzęcie do monitorowania NO, NO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>.
  - Stosowanie rezerwowego, ręcznego systemu podawania gazu.
  - Prawidłowe czynności podczas wymieniania butli z gazem i oczyszczania systemu.
  - Alarmy związane z awarią.
  - Kalibracja sprzętu do monitorowania stężenia NO, NO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>.
  - Comiesięczne badania sprawności systemu.

### **Ocena odpowiedzi na leczenie**

Podczas leczenia noworodków > 34. tygodnia wieku ciążowego z hipoksyjną niewydolnością oddechową związaną z klinicznymi lub echokardiograficznymi oznakami nadciśnienia płucnego pewna część pacjentów nie odpowiedziała na leczenie wziewnym NO. Brak odpowiedzi na

leczenie stwierdza się w 30–45% przypadków, zależnie od ustanowionych wcześniej kryteriów klinicznych odpowiedzi na leczenie. Zazwyczaj wskaźniki odpowiedzi obejmują wzrost o 20% wskaźnika natlenienia lub obniżenie o 20% ciśnienia w tętnicy płucnej. U noworodków z zespołem aspiracji smółki obserwuje się gorszą odpowiedź w postaci wzrostu natlenienia. Ponadto w badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności inhalacji NO u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

Jeśli odpowiedź kliniczna zostanie uznana za niedostateczną po 4–6 godzinach podawania produktu leczniczego Noxap, należy rozważyć następujące możliwości:

- Jeśli stan pacjenta nadal się pogarsza lub nie wykazuje poprawy zgodnej z określonymi wcześniej kryteriami, należy rozpatrzyć zastosowanie leczenia ratunkowego, np. ECMO, jeśli takie jest wskazanie i jeśli jest to możliwe. Utrzymujący się wysoki poziom wskaźnika natlenienia ( $> 20$ ) lub gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego ( $A-a O_2 > 600$ ) po 4 godzinach od rozpoczęcia inhalacji NO wskazuje na pilną konieczność rozpoczęcia terapii ECMO.

W przypadku braku odpowiedzi na podawanie produktu leczniczego Noxap leczenie należy wstrzymać, lecz nie można go przerywać nagle, ponieważ mogłoby to spowodować wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i (lub) pogorszenie parametrów natlenienia krwi ( $PaO_2$ ). Obie te sytuacje mogą mieć miejsce w przypadku noworodków niewykazujących jednoznacznej odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Noxap. Podawany wziewnie tlenek azotu należy odstawiać stopniowo i z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: odstawianie).

- W przypadku pacjentów przenoszonych do innego szpitala należy zagwarantować zaopatrzenie w tlenek azotu na czas transportu, aby uniknąć pogorszenia stanu pacjenta wskutek nagłego przerwania leczenia produktem leczniczym Noxap.

#### **Monitorowanie czynności komór serca**

W przypadku ubytków w przegrodach między przedsionkami lub komorami serca inhalacja produktu leczniczego Noxap może nasilać przeciek lewo-prawy z powodu rozszerzającego naczynia krwionośne płuc działania tlenu azotu.

Nasilenie przepływu krwi przez płuca u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca może prowadzić do niewydolności serca i obrzęku płuc. W tej sytuacji istotne jest uważne monitorowanie rzutu serca, ciśnienia w lewym przedsionku lub ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej. Z tego powodu zaleca się, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne ośrodkowych parametrów hemodynamicznych.

#### **Monitorowanie hemostazy**

W badaniach na zwierzętach wykazano, że NO może mieć wpływ na hemostazę poprzez wydłużenie czasu krwawienia. Dane uzyskane w badaniach przeprowadzonych u ludzi w grupie osób dorosłych zaprzeczyły tym ustaleniom, a w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną przeprowadzonych u noworodków nie stwierdzono zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych.

Zaleca się monitorowanie czasu krwawienia w trakcie leczenia produktem leczniczym Noxap przez okres przynajmniej 24 godzin u pacjentów z nieprawidłowościami dotyczącymi liczebności lub czynności płytek krwi, niedoborami czynników krzepnięcia lub poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Tlen:* w obecności tlenu tlenek azotu szybko ulega utlenieniu z wytworzeniem pochodnych toksycznych dla nabłonka oskrzeli i błony pęcherzykowo-włośniczkowej. Dwutlenek azotu ( $NO_2$ ) jest głównym związkem powstającym podczas leczenia tlenkiem azotu i jego stężenie nie może przekraczać 0,5 ppm w zakresie dawki tlenu azotu  $< 20$  ppm.

Jeśli w dowolnym momencie stężenie  $NO_2$  przekroczy 1 ppm, należy natychmiast zmniejszyć dawkę tlenu azotu. Patrz informacje na temat monitorowania  $NO_2$  w punkcie 4.2.

*Donory tlenu azotu:* związki będące donorami tlenu azotu, takie jak nitroprusydek sodu i nitrogliceryna, mogą nasilać działanie produktu leczniczego NOXAP 200, zwiększając ryzyko rozwoju methemoglobinemii.

Przy równoczesnym stosowaniu tlenu azotu i leków zwiększających stężenie methemoglobiny (takich jak azotany alkilowe, sulfonamidy i prylokaina) istnieje podwyższone ryzyko methemoglobinemii. Z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania w trakcie leczenia tlenkiem azotu produktów leczniczych, które zwiększają stężenie methemoglobiny.

Obserwowano występowania działań synergistycznych w przypadku równoczesnego podawania z lekami powodującymi skurcz naczyń krwionośnych (almitryna, fenylefryna), prostacyklinami i inhibitorami fosfodiesterazy, jednak bez nasilenia działań niepożądanych.

Tlenek azotu do inhalacji był stosowany równocześnie z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą, norepinefryną, lekami steroidowymi i surfaktantami, bez obserwowalnych interakcji lekowych. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że tlenek i dwutlenek azotu mogą wchodzić w reakcje chemiczne z surfaktantami i ich białkami, lecz nie istnieją dowody na konsekwencje kliniczne takich reakcji.

Wprawdzie nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną, jednak nie stwierdzono interakcji z żywnością w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych długoterminowemu leczeniu ambulatoryjnemu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Brak jest danych dotyczących stosowania leku Noxap u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły wystarczających danych dotyczących toksyczności reprodukcyjnej. Można jednak oczekiwać szkodliwego działania, ponieważ methemoglobina jest uważana za niebezpieczną dla płodu, a w przypadku tlenu azotu wykazano potencjał genotoksyczny (patrz punkt 5.3), gdyż powoduje on zmiany strukturalne DNA. Możliwe ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Noxap nie należy stosować w trakcie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia z użyciem leku Noxap.

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Noxap lub jego metabolity są wydzielane do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt.

Podczas leczenia z użyciem leku Noxap należy przerwać karmienie piersią.

##### **Płodność**

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niemowlęta i pacjenci hospitalizowani: nie dotyczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Znane działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów. Trudno jest uporządkować je według częstości występowania, ponieważ nie przeprowadzono w tym kierunku szczegółowych badań. Jednak w przypadku niektórych działań niepożądanych opublikowane piśmiennictwo dostarcza danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie częstości występowania i stworzenie poniższego podsumowania.



Opis częstości: bardzo często ( $> 1/10$ ); 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 ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane wymieniono od najcięższych do najłżejszych.

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Methemoglobinemia*: wystąpienie methemoglobinemii zależy od dawki. Jest to częste powikłanie inhalacji NO w wysokich stężeniach. Podwyższony poziom methemoglobiny prowadzi do niedotlenienia tkanek.

Wystąpienie stężenia methemoglobiny na poziomie  $> 5\%$  podczas inhalacji tlenkiem azotu w stężeniach  $< 20$  ppm jest bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ).

Noworodki mają obniżony poziom aktywności reduktazy MetHb i są przez to bardziej narażone na ryzyko wystąpienia methemoglobinemii.

*Hemostaza*: wprawdzie w badaniach przedklinicznych wykazano, że tlenek azotu hamuje agregację płytek krwi, jednak badania kliniczne zaprzeczyły tym ustaleniom. Badania kliniczne z grupą kontrolną nie potwierdziły istotnej różnicy w występowaniu powikłań krwotocznych pomiędzy pacjentami leczonymi tlenkiem azotu a grupą kontrolną.

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Brak odpowiedzi*: brak odpowiedzi na leczenie obserwuje się w 30–45% przypadków.

Tworzenie NO<sub>2</sub>: reakcja NO z O<sub>2</sub>, w wyniku której powstaje NO<sub>2</sub>, przebiega gwałtownie przy wysokich stężeniach NO, lecz przy stężeniach terapeutycznych wdychanego tlenku azotu jest ona powolna. U zwierząt podwyższony poziom NO<sub>2</sub> ( $> 10$  ppm) powoduje obrzęk płuc, krwawienie z pęcherzyków płucnych, zmiany w aktywności surfaktantów, hiperplazję komórek pęcherzyków płucnych, gromadzenie fibryny, neutrofilii i makrofagów w płucach oraz zgon. Ponadto przedłużające się wdychanie NO<sub>2</sub> było związane ze zwyrodnieniem komórek śródmiąższowych płuc oraz umiarkowaną rozedmą płuc.

W przypadku ludzi wdychanie NO<sub>2</sub> w stężeniu 2 ppm zwiększa przepuszczalność pęcherzyków płucnych i reaktywność dróg oddechowych.

Nie stwierdzono znaczącego podwyższenia stężenia NO<sub>2</sub> przy niskich dawkach terapeutycznych ( $< 20$  ppm) podawanego w drodze inhalacji NO, a w większości badań klinicznych wskazano, że objawy toksyczności klinicznej NO<sub>2</sub> są bardzo rzadkim ( $< 1/10\ 000$ ) powikłaniem. Należy utrzymywać możliwie jak najniższe stężenie NO<sub>2</sub>, które musi być niższe niż 0,5 ppm.

*Efekt z odbicia*: gwałtowne przerwanie inhalacji tlenkiem azotu prowadzi bardzo często ( $> 1/10$ ) do szybkiej reakcji z odbicia, przejawiającej się nasilonym skurczem naczyń płucnych i hipoksemią połączoną z gwałtowną zapaścią krążeniowo-oddechową.

Przerwanie leczenia wziewnego z użyciem tlenku azotu po długotrwałej inhalacji wiąże się u wszystkich pacjentów z przejściowym nadciśnieniem płucnym, utrzymującym się około jednej godziny.

Zaobserwowano w warunkach klinicznych, że po 10–30 godzinach leczenia tlenkiem azotu jego nagłe przerwanie powoduje efekt z odbicia u około 75% pacjentów ze zmianami w wymianie gazowej w płucach i różnym poziomie desaturacji jako głównymi skutkami.

U jednej trzeciej pacjentów dochodzi do niestabilności hemodynamicznej, przy czym obniżenie PaO<sub>2</sub> jest tym większe, im większa była dawka tlenku azotu. Ograniczenie dawki do 1 ppm przed przerwaniem leczenia pozwala na minimalne obniżenie PaO<sub>2</sub> po zakończeniu terapii.

*Długoterminowe działania niepożądane*: żadne z przeprowadzonych badań klinicznych z grupą kontrolną nie wykazało długoterminowych działań niepożądanych leczenia wziewnego tlenkiem azotu, które stwarzałyby konieczność ponownej hospitalizacji lub świadczenia szczególnych usług medycznych, albo były przyczyną choroby płuc lub następstw neurologicznych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest istotne 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  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Noxap objawia się wzrostem stężenia methemoglobiny i NO<sub>2</sub>.

### Objawy i leczenie

Wysokie stężenia NO<sub>2</sub> mogą spowodować ostre uszkodzenie płuc. Podwyższone stężenie methemoglobiny ogranicza zdolność do transportowania tlenu w krwiobiegu. W badaniach klinicznych stężenie NO<sub>2</sub> > 3 ppm lub stężenie methemoglobiny > 7% leczono, zmniejszając dawkę tlenu azotu lub przerywając jego podawanie. Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii, można leczyć, podając dożylnie witaminę C lub błękit metylowy, albo przetaczając krew — w zależności od sytuacji klinicznej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

- **Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki działające na układ oddechowy, kod ATC: R07AX01
- **Mechanizm działania:** tlenek azotu jest naturalnym związkem wytwarzanym przez wiele komórek w organizmie. Powoduje on rozluźnienie mięśni gładkich naczyń krwionośnych poprzez wiązanie z grupą hemową cytozolowej cykazy guanylanowej, co prowadzi do aktywacji tego enzymu i wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozyno-3',5' -monofosforanu, co z kolei skutkuje rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Podawany w ziewnie tlenek azotu rozszerza naczynia płucne.
- **Działanie farmakodynamiczne:** wartość terapeutyczna inhalacji tlenkiem azotu polega na selektywnym rozszerzaniu naczyń płucnych przy zminimalizowaniu oddziaływania na układ krążenia. Selektywność wobec płuc wynika z szybkiej inaktywacji poprzez reakcję z grupami hemowymi. Średni okres występowania NO *in vivo* wynosi zaledwie kilka sekund.

Tlenek azotu zwiększa ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) przez rozszerzanie naczyń płucnych w lepiej wentylowanych obszarach płuc, powodując przemieszczenie przepływu krwi z obszarów o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (V/Q) do obszarów o prawidłowym współczynniku V/Q. W badaniach wykazano, że tlenek azotu wywiera działanie farmakodynamiczne w obrębie płuc już przy stężeniu 1 ppm w drogach oddechowych.

- **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach klinicznych potwierdzono, że w przebiegu różnych stanów patologicznych podawany wziewnie tlenek azotu zmniejsza płucny opór naczyniowy i poprawia natlenienie krwi.

Skuteczność podawanego wziewnie tlenu azotu zbadano u noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową o różnej etiologii. W przypadku noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym inhalacja NO poprawia natlenienie krwi i zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania membranowego natleniania pozaustrojowego. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych prowadzonych u noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym bez wrodzonej przepukliny przeponowej (n = 548) wykazano, że podawany wziewnie NO ogranicza zapotrzebowanie na ECMO (ryzyko względne: 0,73; 95% CI: 0,60 do 0,90) i poprawia natlenienie (PaO<sub>2</sub> o średnio 53,3 mm Hg; 95% CI: 44,8 do 61,4; wskaźnik utlenowania o średnio -12,2; 95% CI: -14,1 do -9,9). W przypadku noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową (n = 989) w metaanalizie wykazano, że inhalacja NO poprawia PaO<sub>2</sub> z różnicą wynoszącą 46,4 Tr w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI, 34,2 do 58,5) oraz znacząco obniża wskaźnik natlenienia o 10,7 w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI, -14,1 do -7,4). Częstość zgonów lub konieczności stosowania membranowego natleniania pozaustrojowego (ECMO) była znacząco mniejsza wskutek prowadzenia leczenia podawanym wziewnie NO, przy względnym ryzyku wynoszącym 0,72 w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI, 0,6–0,87).

Nadciśnienie płucne i zwiększony płucny opór naczyniowy często występują u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym dotyczącym serca, najczęściej po odłączeniu od krążenia pozaustrojowego. Wynika to ze skurczu naczyń płucnych spowodowanego prawdopodobnie odpowiedzią zapalną na zabieg chirurgiczny. Zwiększony płucny opór naczyniowy może prowadzić do niewydolności prawej komory serca.

Potwierdzono, że wdychanie tlenu azotu obniża płucny opór naczyniowy i eliminuje nadciśnienie w tętnicy płucnej, co może prowadzić do poprawy frakcji wyrzutowej prawej komory serca. Takie działanie skutkuje stabilizacją parametrów hemodynamicznych i poprawą natlenienia krwi.

Istnieje potencjalna zależność między leczeniem podawanym wziewnie NO a retinopatią wcześniaków u dzieci < 34. tygodnia wieku ciążowego, ale ta zależność opiera się na ograniczonych danych i nie została jeszcze ostatecznie potwierdzona.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne tlenu azotu badano u osób dorosłych.

Tlenek azotu jest przed podaniem rozcieńczany i wchodzi w reakcję z tlenem, tworząc dwutlenek azotu, który jest toksyczny dla organizmu.

Tlenek azotu jest wchłaniany układowo po inhalacji. Większość substancji przechodzi przez łożo włosniczkowe, gdzie łączy się z hemoglobina, wysyconą tlenem w 60–100%.

Przy tym poziomie wysycenia tlenem tlenek azotu wiąże się przede wszystkim z oksyhemoglobina, tworząc methemoglobina i azotany. Przy niskim poziomie wysycenia tlenem tlenek azotu może łączyć się z deoksyhemoglobina, tworząc przejściowo nitrozylohemoglobina, która pod wpływem tlenu jest przekształcana do tlenków azotu i methemoglobiny.

W krążeniu płucnym tlenek azotu może łączyć się z tlenem i wodą, tworząc odpowiednio dwutlenek azotu i azotany, które reagują z oksyhemoglobina, tworząc odpowiednio methemoglobina i azotany. Z tego powodu końcowe produkty przemian tlenu azotu, które dostają się do krążenia ogólnoustrojowego, to głównie methemoglobina i azotany.

Powstawanie methemoglobiny zależy od czasu narażenia na tlenek azotu i jego stężenia. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w ciągu pierwszych 8 godzin leczenia podawanym wziewnie tlenkiem azotu. Stężenie methemoglobiny wynosiło > 7% u pacjentów otrzymujących wysokie dawki NO (80 ppm).

Azotany określono jako główny metabolit tlenku azotu, wydalany w moczu i stanowiący > 70% podanej wziewnie dawki tlenku azotu. Azotany są usuwane z osocza przez nerki z szybkością podobną do szybkości przesączania kłębuszkowego.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki prowadzone na gryzoniach wykazały, że śmiertelna dawka to co najmniej 300 ppm tlenku azotu.

Badania obejmujące podanie dawek wielokrotnych wykazały, że gryzonie mogą przeżyć narażenie na tlenek azotu w utrzymującej się dawce wynoszącej około 250 ppm.

Zgon następował na skutek anoksji spowodowanej zwiększonym stężeniem methemoglobiny. Z badań prowadzonych na psach można wywnioskować, że śmiertelne stężenie wynosi około 640 ppm NO przy narażeniu przez 4 godziny, natomiast narażenie na stężenie 320 ppm NO nie kończy się zgonem.

U zwierząt, u których wystąpił zgon wskutek narażenia na NO, stwierdzono poziom methemoglobiny przekraczający 30%. Methemoglobinemia ustępuje szybko i po niecałych 24 godzinach obserwowano pełne wyzdrowienie. Przy stężeniu 80 ppm NO podawanym przez 3 godziny nie obserwowano wzrostu stężenia methemoglobiny u owiec.

W tkankach biologicznych tlenek azotu może tworzyć nadtlenoazotyny ( $\text{OONO}$ ) i reagować z nadtlenkami ( $\text{O}_2^-$ ). Są to niestabilne substancje, które mogą uszkadzać tkanki w trakcie dalszych reakcji redoks.

Ponadto tlenek azotu wykazuje powinowactwo do metaloprotein i może również reagować z grupami tiolowymi (-SH) w białkach, tworząc związki nitrozylowane. Znaczenie kliniczne tych reakcji tlenku azotu z tkankami nie jest znane.

Czas krwawienia: w badaniach na królikach i u zdrowych ochotników stwierdzono, że inhalacja tlenkiem azotu wydłuża w przybliżeniu dwukrotnie czas krwawienia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję ani rakotwórczości.

Mutagenność i genotoksyczność: różne przedkliniczne badania genotoksyczności tlenku azotu potwierdzają jego potencjał genotoksyczny. Za toksyczność odpowiada częściowo nadtlenoazotyn. Choć nie wykazano uszkodzeń DNA w komórkach ludzkich po narażeniu *in vivo*, w badaniach przedklinicznych *in vitro* i *in vivo* (na bakteriach i myszach) wykazano wystąpienie zmian chromosomalnych wywołanych NO. Może to być związane z powstawaniem mutagennych nitrozoamin, zmian w DNA lub zaburzeń w mechanizmach naprawy DNA. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych wyników w przypadku stosowania produktu u noworodków ani możliwy wpływ na komórki rozrodcze.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Azot.

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani nie stosować z innym sprzętem/urządzeniami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy jednocześnie stosować ze sprzętem/urządzeniami z następujących materiałów: kauczuk butylowy, poliamid i poliuretan.

### 6.3. Okres ważności

3 lata

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przestrzegać wszystkich zasad postępowania z pojemnikami pod ciśnieniem:

Przechowywać w oryginalnej butli gazowej.

Nie przenosić zawartości z oryginalnej butli z gazem do innej butli gazowej. Przechowywać butle w pozycji pionowej, w dobrze wentylowanych pomieszczeniach.

Chronić butle przed wstrząsami, upadkami, materiałami utleniającymi lub łatwopalnymi, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Zabrania się instalowania sieci przewodów tlenu azotu z układem dystrybucji butli, siecią stacjonarną lub jednostkami przyłączy.

#### Przechowywanie w dziale farmaceutycznym

Butle z gazem należy przechowywać w miejscu przeznaczonym wyłącznie do przechowywania gazów medycznych, które jest dobrze wentylowane, czyste i zamknięte na klucz. W miejscu tym powinno znajdować się osobne pomieszczenie przeznaczone do przechowywania butli z tlenkiem azotu.

#### Przechowywanie w dziale medycznym

Butle z gazem należy przechowywać w miejscu, w którym znajduje się odpowiednie wyposażenie, gwarantujące, że butle pozostają w pozycji pionowej.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Noxap jest przechowywany w butlach gazowych pod wysokim ciśnieniem, wykonanych z aluminium lub aluminium z zewnętrzną warstwą elastomerów. Zawory butli z gazem są wykonane ze stali nierdzewnej. Butle z gazem są dostępne w objętości 2 l, 5 l, 10 l, 20 l i 40 l.

Butle z gazem są wypełnione lekiem Noxap do uzyskania ciśnienia 200 bar.

<i>Rozmiary opakowań (w litrach)</i>	<i>Ciśnienie napełniania (w barach)</i>	<i>Ilość mieszaniny 200 ppm NO/N<sub>2</sub> (w litrach)</i>	<i>Ilość mieszaniny 200 ppm NO/N<sub>2</sub> (w m<sup>3</sup>)</i>
2	200	400	0,400
5	200	945	0,945
10	200	1890	1,890
20	200	3780	3,780
40	200	7560	7,560

Butle z gazem mają oznaczenia kolorystyczne: czasza butli jest turkusowo-niebieska, a korpus — biały.

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

#### Informacje ogólne

Personel obsługujący się butlami z gazem Noxap powinien posiadać odpowiednią wiedzę na temat właściwości tego gazu, wszelkich środków ostrożności, działań wymaganych w sytuacjach nagłych i prawidłowych procedur działania podczas instalacji.

### Transport butli z gazem

Butle gazowe należy transportować z użyciem odpowiedniego sprzętu, aby uchronić je przed gwałtownymi wstrząsami i upadkiem. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Noxap i przenoszonych do innego szpitala lub w inne miejsce w obrębie jednego szpitala należy oddzielić i właściwie zabezpieczyć butle gazowe, aby utrzymywać je w pionowej pozycji i zapobiec ich upadkowi lub niekorzystnym zmianom w podawaniu leku. Należy zwracać szczególną uwagę na mocowanie regulatora ciśnienia, aby zapobiec ryzyku przypadkowej awarii.

### Przygotowanie do użycia

- Zawory butli gazowych należy otwierać powoli.
- Zawór butli gazowej lub inne, związane z nią wyposażenie nie może być nigdy zatłuszczone i zawsze musi być chroniony przed olejami i tłuszczami.
- Nigdy nie stosować nadmiernej siły podczas podłączania butli gazowej.

### Stosowanie butli z gazem

Aby nie dopuścić do wypadków, należy ściśle stosować się do poniższej instrukcji:

- Podczas postępowania z butlami gazowymi należy zachować ostrożność, nie wstrząsać ich gwałtownie ani nie upuszczać.
- Butle z gazem można transportować wyłącznie z użyciem pojazdów o typie i rozmiarze odpowiednim do tego celu.
- Gazy medyczne wolno stosować wyłącznie do celów medycznych.
- Przed użyciem zawsze sprawdzić stan materiału.
- Nie używać butli z gazem, której zawór nie jest zabezpieczony nakrętką lub pokrywą ochronną.
- Zaworu nie należy gwałtownie odkręcać.
- Nie należy podejmować prób naprawy uszkodzonego zaworu.
- Należy stosować specjalne złącze oraz regulator ciśnienia, który obsługuje ciśnienie równe co najmniej wartości 1,5 maksymalnego ciśnienia operacyjnego w butli z gazem.
- Aby zapobiec wdychaniu NO<sub>2</sub>, należy płukać regulator ciśnienia mieszaniną azotu i tlenu azotu przed każdym użyciem.
- Nie należy chwycić regulatora ciśnienia szczypcami ani kombinerkami, ponieważ może to uszkodzić uszczelkę.
- Podczas stosowania butlę z gazem należy zamocować w odpowiednim uchwycie, przeznaczonym do tego typu butli gazowych, aby uniknąć przypadkowego upuszczenia.
- Ulatniający się gaz należy uwalniać na zewnątrz pomieszczeń. Należy zapewniać możliwą wentylację przez cały czas, aby móc usunąć gaz w razie przypadkowego uwolnienia lub wycieku.
- Nie wolno palić ani umieszczać źródeł zapłonu w miejscu przechowywania butli gazowych lub przy wylotach przewodów z gazem.
- Po użyciu zamknąć zawór butli z gazem, przykładając umiarkowaną siłę, i usunąć resztkowe ciśnienie z regulatora.
- Upewnić się, że zawór butli gazowej jest zawsze zamknięty, gdy tylko butla nie jest stosowana.

### Zgodność

Cały sprzęt stosowany podczas podawania tlenu azotu, w tym złącza, przewody i obwody, musi być wykonany z materiałów kompatybilnych z gazem. Biorąc pod uwagę korozję, system

podawania można podzielić na dwie strefy: 1) od butli z gazem do nawilżacza (suchy gaz) oraz 2) od nawilżacza do wylotu (gaz wilgotny, który może zawierać NO<sub>2</sub>). W badaniach wykazano, że suche mieszaniny NO mogą być stosowane z większością materiałów. Jednakże obecność dwutlenku azotu i wilgoci prowadzi do powstania żrącej atmosfery. Spośród metalowych materiałów konstrukcyjnych zalecić można wyłącznie stal nierdzewną. Do przetestowanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, należą polietylen (PE) i polipropylen (PP). Z czystym tlenkiem azotu oraz innymi gazami powodującymi korozję stosuje się też politrifluorochloroetylen, kopolimer heksafluoropropenu i winylidenu oraz politetrafluoroetylen, które uważane są za obojętne.

#### Instrukcja usuwania butli z gazem

- Nie należy wyrzucać opróżnionych butli gazowych. Należy niezwłocznie przekazać je do magazynu na puste butle gazowe lub podobnego pomieszczenia, aby mogły zostać odebrane przez dostawcę.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Air Products Sp. z o.o.  
ul. Komitetu Obrony Robotników 48  
02-146 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23436

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 wrzesień 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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