

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxid dusnatý Messer 800 ppm (V/V) medicínálny plyn stlačený

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid dusnatý (NO) 800 ppm (V/V).

2-litrová plynová tlaková fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 bar abs. dodá 381 litrov plynu pod tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

10-litrová plynová tlaková fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 bar abs. dodá 1 903 litrov plynu pod tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

20-litrová plynová tlaková fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 bar abs. dodá 3 806 litrov plynu pod tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Medicínálny plyn stlačený.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oxid dusnatý Messer spolu s podporou ventilácie a ďalšími vhodnými liečivami je indikovaný:

- na liečbu novorodencov po ≥ 34 -týždňovej gravidite s hypoxickým zlyhávaním dýchania spojeným s klinickým alebo echokardiografickým dôkazom pulmonálnej hypertenzie na zlepšenie oxygenácie a na zníženie potreby extrakorporálnej membránovej oxygenácie.
- ako súčasť liečby perioperačnej a pooperačnej pulmonálnej hypertenzie u dospelých a novorodencov, dojčiat a batoliat, detí a dospievajúcich vo veku 0-17 rokov v súvislosti s operáciou srdca, na selektívne zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a na zlepšenie funkcie pravej komory a oxygenácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pretrvávajúca pulmonálna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Oxid dusnatý sa má predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s neonatálnou intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa má obmedzovať na tie novorodenecké jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. Oxid dusnatý Messer sa má podávať iba na základe predpisu neonatológa.

Oxid dusnatý Messer sa má používať u ventilovaných novorodencov s predpokladanou potrebou podpory > 24 hodín. Oxid dusnatý Messer sa má používať iba po optimalizácii podpory dýchania. Tá zahŕňa optimalizáciu dychového objemu/tlakov a zosilnenie činnosti pľúc (surfaktant, vysokofrekvenčná ventilácia a pozitívny konečný expiračný tlak).

Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Oxid dusnatý sa má predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s kardiotorakálnou anestéziou a intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa má obmedzovať na tie kardiotorakálne jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. Oxid dusnatý Messer sa má podávať iba na základe predpisu anestéziológa alebo lekára poskytujúceho intenzívnu starostlivosť.

Dávkovanie

Pretrvávajúca pulmonálna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Maximálna odporúčaná dávka Oxidu dusnatého Messer je 20 ppm (parts per million, milióntin) a táto dávka sa nesmie prekročiť. Úvodná dávka v pivotných klinických štúdiách bola 20 ppm. S liečbou sa začína čo najskôr a počas 4-24-hodín liečby sa dávka má znižovať na 5 ppm pod podmienkou, že arteriálna oxygenácia je adekvátna aj pri tejto nižšej dávke. Inhalačná liečba oxidom dusnatým sa má udržiavať pri dávke 5 ppm až dovtedy, kým sa oxygenácia novorodenca nezlepší natoľko, že FiO_2 (fraction of inspired oxygen - frakcia vdychovaného kyslíka) je $< 0,60$.

Liečbu možno udržiavať až do 96 hodín alebo kým sa neodstráni základná kyslíková desaturácia a kým novorodenec nebude pripravený na ukončenie liečby Oxidom dusnatým Messer. Trvanie liečby je rozličné, väčšinou však trvá menej ako štyri dni. V prípade zlyhania odpovede na inhalovaný oxid dusnatý pozri časť 4.4.

Vysadenie

O vysadenie Oxidu dusnatého Messer sa treba pokúsiť po podstatnom znížení ventilačnej podpory alebo po 96 hodinách liečby. Po prijatí rozhodnutia o ukončení liečby inhalovaním oxidu dusnatého sa má dávka znížiť na 1 ppm na 30 minút až jednu hodinu. Ak sa pri podávaní 1 ppm Oxidu dusnatého Messer nezaznamená žiadna zmena v oxygenácii, FiO_2 sa má zvýšiť o 10 %, podávanie Oxidu dusnatého Messer ukončiť a u novorodencov sa majú pozorne sledovať príznaky hypoxémie. Pri poklese oxygenácie o $> 20 \%$ sa má liečba Oxidom dusnatým Messer obnoviť na dávku 5 ppm a ukončenie liečby Oxidom dusnatým Messer sa má znova zvážiť po 12 až 24 hodinách. Dojčatá, u ktorých sa nemohol Oxid dusnatý Messer vysadiť do 4 dní, majú podstúpiť dôkladné diagnostické vyšetrenie na iné ochorenia.

Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Oxid dusnatý Messer sa má používať iba po optimalizovanej konzervatívnej podpornej liečbe. V klinických štúdiách sa oxid dusnatý podával v perioperačnom období spolu s ďalšími štandardnými liečebnými režimami, vrátane inotropných a vazoaktívnych liekov. Oxid dusnatý Messer sa má podávať pri dôkladnom sledovaní hemodynamiky a oxygenácie.

Novorodenci, dojčatá a batolátá, deti a dospievajúci vo veku 0-17 rokov

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 10 ppm (milióntin) inhalovaného plynu. Ak nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 20 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm pod podmienkou, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Klinické údaje podporujúce túto navrhnutú dávku vo vekovom rozmedzí 12-17 rokov sú obmedzené.

Dospelí

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (milióntin) inhalovaného plynu. Ak nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 40 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm pod podmienkou, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Účinky inhalovaného oxidu dusnatého sú rýchle, zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a zlepšenie oxygenácie sa dosahuje v priebehu 5–20 minút. V prípade nedostatočnej odpovede sa dávka môže titrovať po minimálne 10 minútach.

Ak sa po 30-minútovej skúšobnej liečbe neobjavia priaznivé fyziologické účinky, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Liečba na zníženie pulmonálneho tlaku sa môže začať kedykoľvek v perioperačnom období. V klinických štúdiách sa liečba často začala pred odpojením od kardio-pulmonálneho bypassu. Inhalovaný oxid dusnatý sa podával až 7 dní počas perioperačného časového obdobia, bežná liečba však trvá 24–48 hodín.

Vysadenie

O vysadenie Oxidu dusnatého Messer sa treba pokúsiť ihneď po stabilizovaní hemodynamiky spolu s odstavovaním od ventilátora a prerušením inotropnej podpory. Vysadenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým sa má vykonávať postupne. Dávka sa má postupne znižovať na 1 ppm počas 30 minút za dôsledného monitorovania systémového a centrálného tlaku, a potom prívod plynu zastaviť. O vysadenie sa treba pokúsiť aspoň každých 12 hodín po stabilizácii pacienta na nízkej dávke Oxidu dusnatého Messer.

Príliš rýchle vysadenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým prináša riziko opätovného zvýšenia pulmonálneho arteriálneho tlaku s následnou obehovou nestabilitou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Oxidu dusnatého Messer u predčasne narodených novorodencov po gravidite kratšej ako 34 týždňov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Na endotracheopulmonálne použitie.

Oxid dusnatý sa pacientovi podáva prostredníctvom mechanickej ventilácie po zriedení zmesou kyslíka so vzduchom, pričom sa používa schválený systém na podávanie oxidu dusnatého (s označením CE). Pred začiatkom liečby a počas nastavovania sa uistite, že zariadenie je nastavené v súlade s koncentráciou plynovej tlakovej fľaše.

Systém podávania musí zabezpečovať konštantnú koncentráciu inhalovaného Oxidu dusnatého Messer, nezávislú od ventilátora. S kontinuálnym neonatálnym ventilátorom to možno dosiahnuť vpustením malého prietoku Oxidu dusnatého Messer do inspiračnej vetvy okruhu ventilátora. Intermitentná ventilácia u novorodencov sa môže spájať so vznikom výkyvov v koncentrácii oxidu dusnatého. Systém podávania oxidu dusnatého pre intermitentnú prietokovú ventiláciu má adekvátne zamedziť výkyvom v koncentrácii oxidu dusnatého.

Koncentrácia vdychovaného Oxidu dusnatého Messer sa musí kontinuálne merať v inspiračnej vetve okruhu v blízkosti pacienta. V rovnakom mieste sa pomocou kalibrovaného a schváleného monitorovacieho zariadenia (s označením CE) musí merať aj koncentrácia oxidu dusnatého (NO_2) a FiO_2 . Kvôli bezpečnosti pacienta sa musia nastaviť vhodné alarmy pre Oxid dusnatý Messer (± 2 ppm predpísanej dávky), NO_2 (1 ppm) a FiO_2 ($\pm 0,05$). Tlak v plynovej tlakovej fľaši s Oxidom dusnatým Messer sa musí zobrazovať, aby sa mohla včas vymeniť plynová tlaková fľaša bez neúmyselného prerušenia liečby, a k dispozícii musia byť rezervné plynové tlakové fľaše kvôli včasnej výmene. Liečba Oxidom dusnatým Messer musí byť k dispozícii pre manuálnu ventiláciu, ako je odsávanie, preprava pacienta a resuscitácia.

V prípade zlyhania systému alebo výpadku napájania v sieťovom rozvode musí byť k dispozícii záložný akumulátorový napájací zdroj a rezervný systém podávania oxidu dusnatého. Napájací zdroj monitorovacieho prístroja má byť nezávislý od funkcie systému podávania.

Vo väčšine krajín je horná hranica expozície (priemerná expozícia) personálu oxidu dusnatému definovaná v pracovnoprávných predpisoch, 25 ppm počas 8 hodín (30 mg/m^3) a zodpovedajúca hranica pre NO_2 je 2–3 ppm ($4\text{--}6 \text{ mg/m}^3$).

Zaškolenie k podávaniu

Kľúčové prvky, ktoré musia byť obsiahnuté v zaškolení nemocničného personálu, sú nasledovné.

Správne nastavenie a pripojenia

- Pripojenia k plynovej tlakovej fľaši a k dýchaciemu okruhu pacienta na ventilátore

Obsluha

- Kontrolný zoznam procesov pred použitím (postupnosť krokov požadovaných bezprostredne pred začiatkom liečby u každého pacienta, ktorý zabezpečuje, že systém riadne pracuje a že systém je vyčistený od NO₂)
- Nastavenie zariadenia na podávanie správnej koncentrácie oxidu dusnatého
- Nastavenie horných a dolných hraníc alarmu monitorov NO, NO₂ a O₂
- Použitie rezervného manuálneho systému podávania
- Správny postup výmeny plynových tlakových fliaš a čistenia systému
- Ohlasovanie porúch alarmom
- Kalibrácia monitorov NO, NO₂ a O₂
- Postupy mesačnej kontroly výkonu systému

Monitorovanie tvorby methemoglobínu (MetHb)

Je známe, že novorodenci a dojčatá majú v porovnaní s dospelými zníženú aktivitu MetHb reductázy. V priebehu jednej hodiny po začatí liečby Oxidom dusnatým Messer sa má zmerať hladina methemoglobínu použitím analyzátoru, ktorý dokáže spoľahlivo rozlíšiť fetálny hemoglobín od methemoglobínu. Ak je hladina > 2,5 %, dávku Oxidu dusnatého Messer treba znížiť a môže sa zvážiť podávanie redukčných liekov, ako je metylénová modrá. Hoci hladina methemoglobínu nezvykne významne narásť, ak je prvá hladina nízka, je rozumné zopakovať meranie methemoglobínu každý deň alebo každé dva dni.

U dospelých podstupujúcich operáciu srdca sa má hladina methemoglobínu stanoviť do jednej hodiny po začatí liečby Oxidom dusnatým Messer. Ak sa frakcia methemoglobínu zvýši na úroveň, ktorá potenciálne naruší adekvátny príjem kyslíka, dávka Oxidu dusnatého Messer sa má znížiť a môže sa zvážiť podanie redukčných liekov, ako je metylénová modrá.

Monitorovanie tvorby oxidu dusičitého (NO₂)

U každého pacienta sa musí bezprostredne pred začatím liečby vhodným postupom vyčistiť systém od NO₂. Koncentrácia NO₂ sa musí udržiavať na čo najnižšej úrovni a vždy musí byť < 0,5 ppm. Keď je NO₂ > 0,5 ppm, je potrebné skontrolovať, či systém podávania funguje správne, analyzátor NO₂ sa má znova kalibrovať a ak je to možné, má sa znížiť Oxid dusnatý Messer a/alebo FiO₂. V prípade neočakávanej zmeny koncentrácie Oxidu dusnatého Messer sa má skontrolovať, či systém podávania funguje správne a analyzátor sa má znova kalibrovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Novorodenci, u ktorých je známa závislosť od pravoľavého, alebo významného ľavoľavého skratu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neadekvátna odpoveď

Ak sa 4-6 hodín po nasadení Oxidu dusnatého Messer klinická reakcia vyhodnotí ako neadekvátna, má sa zvážiť nasledovné.

Pre pacientov, ktorí majú byť prevezení do inej nemocnice, je potrebné počas prepravy zabezpečiť dostupnosť oxidu dusnatého, aby sa predišlo zhoršeniu stavu pacientov v dôsledku náhleho prerušenia podávania Oxidu dusnatého Messer. Ak sa stav trvalo zhoršuje, alebo ak sa stav nezlepšuje (definované kritériami podľa miestnych podmienok), je potrebné zvážiť možnosti záchranných zásahov, ako je extrakorporálna membránová oxygenácia (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO), ak je k dispozícii.

Osobitné skupiny pacientov

V klinických štúdiách sa u pacientov s kongenitálnou diafragmatickou herniou nepreukázala účinnosť použitia inhalovaného oxidu dusnatého.

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže zhoršiť stav insuficiencie srdca s ľavoprávnym skratom. Príčinou je nežiaduca pulmonálna vazodilatácia spôsobená inhalovaným oxidom dusnatým, čo vedie k ďalšiemu zvýšeniu už existujúcej pulmonálnej hyperperfúzie, a teda k potenciálnemu vzniku zlyhávania srdca smerom dopredu („forward failure“) a zlyhávania srdca smerom dozadu („backward failure“). Z tohto dôvodu sa pred podaním oxidu dusnatého odporúča vykonať pulmonálnu arteriálnu katetrizáciu alebo echokardiografické vyšetrenie centrálnej hemodynamiky. Inhalovaný oxid dusnatý sa má používať opatrne u pacientov s komplexným defektom srdca, keď je vysoký tlak v pľúcnej artérii dôležitý na udržanie obehu.

Inhalovaný oxid dusnatý sa má tiež používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie ľavej komory a zvýšeným východiskovým pulmonálnym kapilárnym tlakom (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), pretože u týchto pacientov môže byť zvýšené riziko rozvoja srdcového zlyhávania (napr. pľúcny edém).

Ukončenie liečby

Podávanie Oxidu dusnatého Messer sa nemá ukončiť náhle, pretože to môže spôsobiť nárast pulmonálneho arteriálneho tlaku (pulmonary artery pressure, PAP) a/alebo zhoršenie oxygenácie krvi (PaO_2). Zhoršenie oxygenácie a zvýšenie PAP sa môže vyskytnúť aj u novorodencov bez zjavnej reakcie na Oxid dusnatý Messer. Inhalovaný oxid dusnatý sa má vysadzovať opatrne. U pacientov prepravovaných do iných zariadení kvôli ďalšej liečbe, u ktorých treba pokračovať s inhalovaním oxidu dusnatého, sa majú prijať opatrenia na zabezpečenie nepretržitej dodávky inhalovaného oxidu dusnatého počas prepravy. Lekár má mať prístup k záložnému systému podávania oxidu dusnatého priamo pri lôžku.

Tvorba methemoglobínu

Značná časť oxidu dusnatého na inhaláciu sa absorbuje systémovo. Konečnými produktmi oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do systémového obehu, sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan. Koncentrácie methemoglobínu v krvi sa majú sledovať, pozri časť 4.2.

Tvorba oxidu dusičitého (NO_2)

V plynných zmesiach obsahujúcich oxid dusnatý a O_2 sa rýchlo tvorí NO_2 a oxid dusnatý tak môže spôsobiť zápal dýchacích ciest a ich poškodenie. Po prekročení koncentrácie 0,5 ppm NO_2 sa má dávka oxidu dusnatého znížiť.

Vplyv na krvné doštičky

Zvieracie modely preukázali, že oxid dusnatý môže interagovať s hemostázou, čím sa predlžuje čas krvácania. Výsledky získané u dospelých osôb sú protikladné a v randomizovaných kontrolovaných štúdiách sa nezaznamenali zvýšené krvácavé komplikácie u donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania.

Počas podávania Oxidu dusnatého Messer, ktoré trvá viac ako 24 hodín, u pacientov s funkčnými alebo kvantitatívnymi anomáliami krvných doštičiek, s nízkym koagulačným faktorom alebo pacientov na antikoagulačnej liečbe, sa odporúča pravidelné sledovanie hemostázy a stanovovanie času krvácania.

Pľúcne venookluzívne ochorenie

Pri používaní oxidu dusnatého u pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením boli hlásené prípady život ohrozujúceho pľúcneho edému. Možnosť venookluzívneho ochorenia sa má preto starostlivo vyhodnotiť, ak sa po podaní oxidu dusnatého pacienti s pľúcnou hypertenziou vyskytnú príznaky pľúcneho edému. Po potvrdení sa má liečba ukončiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Na základe dostupných údajov nie je možné vylúčiť klinicky významnú interakciu s inými liekmi, ktoré sa používajú pri liečbe hypoxického zlyhávania dýchania. Oxid dusnatý Messer môže spolu s donormi oxidu dusnatého, vrátane nitroprusidu sodného (pentakyno-nitrozylželezitanu sodného) a nitroglycerínu, zvyšovať riziko vývoja methemoglobinémie.

Inhalovaný oxid dusnatý sa bezpečne podával s tolazolínom, dopamínom, dobutamínom, steroidmi, surfaktantom a s vysokofrekvenčnou ventiláciou.

Kombinované použitie s inými vazodilatanciami (napr. sildenafilom) sa dôkladne neskúmalo. Dostupné údaje naznačujú aditívne účinky na centrálny obeh, pulmonálny arteriálny tlak a výkonnosť pravej komory. Kombinácia inhalovaného oxidu dusnatého s ďalšími vazodilatanciami pôsobiacimi prostredníctvom systémov cGMP alebo cAMP sa má podávať opatrne.

Existuje zvýšené riziko tvorby methemoglobínu, ak sa súbežne s oxidom dusnatým podávajú látky so známym sklonom k zvyšovaniu koncentrácií methemoglobínu (napr. alkylnitráty a sulfónamidy). Látky, o ktorých je známe, že spôsobujú zvýšenie hladín methemoglobínu, sa preto majú používať opatrne počas liečby s inhalovaným oxidom dusnatým. Prilokaín, podávaný v perorálnej, parenterálnej forme alebo lokálne, môže vyvolať methemoglobinémiu. Preto pri podávaní Oxidu dusnatého Messer súčasne s inými liekmi obsahujúcimi prilokaín je potrebná opatrnosť.

V prítomnosti kyslíka sa oxid dusnatý rýchlo oxiduje na deriváty, ktoré sú toxické pre bronchiálny epitel a alveolárno-kapilárnu membránu. Tvorí sa hlavne oxid dusičitý (NO_2), ktorý môže spôsobiť zápal a poškodenie dýchacích ciest. Z údajov získaných u zvierat tiež vyplýva zvýšená citlivosť dýchacích ciest na infekcie po expozícii nízkym hladinám NO_2 . Počas liečby oxidom dusnatým v rozsahu dávky oxidu dusnatého < 20 ppm má byť koncentrácia $\text{NO}_2 < 0,5$ ppm. Ak koncentrácia NO_2 kedykoľvek prekročí 1 ppm, dávka oxidu dusnatého sa má okamžite znížiť (Pozri časť 4.2 ohľadne informácií o monitorovaní NO_2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití oxidu dusnatého u gravidných žien. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa oxid dusnatý vylučuje do ľudského mlieka. Oxid dusnatý Messer nemá byť užívaný počas gravidity alebo laktácie.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Náhle vysadenie podávania inhalovaného oxidu dusnatého môže spôsobiť rebound reakciu; zníženie oxygenácie a zvýšenie centrálného tlaku a následné zníženie systémového krvného tlaku. Rebound reakcia je najčastejšia nežiaduca reakcia v súvislosti s klinickým používaním inhalovaného oxidu dusnatého. Rebound reakcia sa môže vyskytnúť na začiatku, aj na konci liečby.

V jednej klinickej štúdii (NINOS) boli liečené skupiny podobné z hľadiska výskytu a závažnosti intrakraniálnej hemorágie, hemorágie IV. stupňa, periventrikulárnej leukomalácie, mozgového infarktu, záchvatov vyžadujúcich antikonvulzívnu liečbu, pulmonálnej hemorágie alebo gastrointestinálnej hemorágie.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Tabuľka uvedená nižšie uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri používaní inhalovaného oxidu dusnatého v štúdií CINGRI s 212 novorodencami alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh u novorodencov (vo veku <1 1 mesiac). Zobrazené kategórie frekvencie používajú nasledujúcu konvenciu:

Veľmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až < 1/10)
Menej časté	($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)
Zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé	(< 1/10 000)
Neznáme	(z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia ^a	-	methemoglobinemia ^a	-	-	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	-	-	-	-	bradykardia ^b (po náhlom prerušení liečby)
Poruchy ciev	-	hypotenzia ^{a,b,d}	-	-	-	-
Poruchy nervového systému	-	-	-	-	-	bolesť hlavy ^c závrat ^c
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	atelektáza ^a	-	-	-	hypoxia ^{b,d} dyspnoe ^c dyskomfort hrudníka ^c

^a Identifikované z klinickej štúdie

^b Identifikované zo skúseností po uvedení lieku na trh

^c Identifikované zo skúseností po uvedení lieku na trh, zaznamenané zdravotníckym personálom po náhodnej expozícii

^d Údaje zo sledovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), účinky spojené s náhlým vysadením lieku a/alebo zlyhaním systému podávania lieku. Po náhlom vysadení inhalačnej liečby oxidom dusnatým boli opísané rýchle rebound reakcie, ako je zvýšená pulmonálna vazokonstrikcia a hypoxia, ktoré môžu vyvolať kardiovaskulárny kolaps.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže spôsobiť zvýšenie hladín methemoglobínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie Oxidom dusnatým Messer sa prejaví zvýšenými hladinami methemoglobínu a NO₂. Zvýšená hladina NO₂ môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc. Zvýšené hladiny methemoglobínu znižujú schopnosť obehového systému privádzať kyslík.

Liečba

V klinických štúdiách sa hladiny NO₂ > 3 ppm alebo hladiny methemoglobínu > 7 % liečili znížením dávky alebo vysadením inhalovaného oxidu dusnatého.

Methemoglobinémiu, ktorá neustupuje po znížení alebo vysadení liečby, možno liečiť intravenóznym podávaním vitamínu C, intravenóznym podávaním metylénovej modrej alebo transfúziou krvi, na základe klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému, ATC kód R07AX01.

Mechanizmus účinku

Oxid dusnatý je zlúčenina produkovaná mnohými bunkami tela. Uvoľňuje hladké svalstvo ciev väzbou na hemovú polovicu cytozolovej guanylátcyklázy, aktiváciou guanylátcyklázy a zvýšením vnútrobunkových hladín cyklického guanozín-3',5'-monofosfátu, čo následne vedie k vazodilatácii. Po inhalácii oxid dusnatý spôsobuje selektívnu pulmonálnu vazodilatáciu.

Farmakodynamické účinky

Zdá sa, že inhalovaný oxid dusnatý zvyšuje parciálny tlak arteriálneho kyslíka (PaO₂) rozšírením pulmonálnych ciev v lepšie okysličených oblastiach pľúc, prerozdelením pulmonálneho krvného prietoku z tých pľúcnych oblastí, ktoré majú nízky koeficient ventilácie/perfúzie (V/Q) do oblastí s normálnym koeficientom.

Perzistentná pulmonálna hypertenzia novorodencov (PPHN) sa vyskytuje ako primárna vývojová porucha alebo ako sekundárny stav pri iných ochoreniach, ako sú mekóniový aspiračný syndróm (MAS), pneumónia, sepsa, choroba hyalínových membrán, kongenitálna diafragmatická hernia (congenital diaphragmic hernia, CDH) a pulmonálna hypoplázia. V týchto stavoch je pulmonálna vaskulárna rezistencia (PVR) vysoká, čo spôsobuje hypoxémiu sekundárne k pravo-l'avému skratu cez patentný ductus arteriosus a foramen ovale. U novorodencov s PPHN môže inhalovaný oxid dusnatý zlepšiť oxygenáciu (čomu nasvedčuje významné zvýšenie PaO₂).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť inhalovaného oxidu dusnatého sa skúmala u donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania zapríčineným rôznymi etiológiami.

V štúdií NINOS bolo 235 novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania randomizovaných do skupín, ktorým bol podávaný 100 % O₂ s oxidom dusnatým (n = 114) alebo bez neho (n = 121), väčšinou s úvodnou koncentráciou 20 ppm so znižovaním dávky na čo najnižšiu dávku s mediánom trvania expozície 40 hodín. Cieľom tejto dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie bolo stanoviť, či inhalovaný oxid dusnatý znižuje výskyt úmrtí a/alebo zavedenie extrakorporálnej membránovej oxygenácie (ECMO). Novorodenci s neúplnou odpoveďou na dávku 20 ppm boli hodnotení z hľadiska odpovede na dávku 80 ppm oxidu dusnatého alebo na kontrolný plyn. Kombinovaný výskyt úmrtia a/alebo zavedenia ECMO (prospektívne definovaný primárny koncový ukazovateľ) preukázal významný prospech pre skupinu liečenú oxidom dusnatým (46 % oproti 64 %, p = 0,006). Údaje ďalej naznačovali, že vyššia dávka oxidu dusnatého neprináša ďalší prínos. Zaznamenané nežiaduce udalosti sa vyskytovali s podobnou incidenciou v oboch skupinách. Výsledky následných vyšetrení vo veku 18-24 mesiacov boli v oboch skupinách podobné z hľadiska mentálnych, motorických, audiologických a neurologických hodnotení.

V štúdiu CINRGI bolo 186 donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania a bez hypoplázie randomizovaných do skupín, ktorým bol podávaný buď oxid dusnatý ($n = 97$) alebo dusík (placebo; $n = 89$) v úvodnej dávke 20 ppm so znižovaním dávky na 5 ppm počas 4 až 24 hodín s mediánom trvania expozície 44 hodín. Prospektívne definovaným primárnym koncovým ukazovateľom bolo nasadenie ECMO. ECMO bolo potrebné u významne menšieho počtu novorodencov zo skupiny s oxidom dusnatým v porovnaní s kontrolnou skupinou (31 % oproti 57 %, $p < 0,001$). Oxygenácia meraná ako PaO_2 , OI a alveolárno-arteriálny gradient ($p < 0,001$ pre všetky parametre) sa významne zlepšila v skupine s oxidom dusnatým. 2 pacienti (2 %) spomedzi 97 pacientov liečených oxidom dusnatým boli vyradení zo štúdie kvôli hladinám methemoglobínu > 4 %. Frekvencia a počet nežiaducich udalostí boli u oboch skúmaných skupín podobné.

V prípade pacientov podstupujúcich operáciu srdca sa často vyskytuje zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku v dôsledku pulmonálnej vazokonstrikcie. Dokázalo sa, že inhalovaný oxid dusnatý selektívne znižuje pulmonálnu vaskulárnu rezistenciu a znižuje zvýšený pulmonálny arteriálny tlak. To môže zvýšiť ejekčnú frakciu pravej komory. Tieto účinky vedú postupne k zlepšeniu krvného obehu a oxygenácie v pľúcnom obehu.

V štúdiu INOT27 bolo 795 predčasne narodených detí (gestačný vek < 29 týždňov) s hypoxickým zlyhávaním dýchania randomizovaných na liečbu oxidom dusnatým ($n = 395$) v dávke 5 ppm alebo dusíkom (placebo $n = 400$), pričom liečba sa začala v priebehu prvých 24 hodín života a novorodenci boli liečení minimálne 7 dní až 21 dní. Primárny výsledok kombinovaného parametra účinnosti, ako úmrtie alebo bronchopulmonálne ochorenie (bronchopulmonary disease, BPD) v gestačnom veku (gestational age, GA) 36 týždňov, sa významne neodlišoval medzi skupinami, dokonca ani po úprave gestačného veku ako premennej ($p = 0,40$) alebo pôrodnej hmotnosti ako premennej ($p = 0,41$). Celkový výskyt intraventrikulárnej hemorágie bol 114 (28,9 %) v skupine liečenej NO v porovnaní s 91 (22,9 %) v kontrolnej skupine novorodencov. Celkový počet úmrtí v 36. týždni bol mierne vyšší v skupine liečenej NO: 53/395 (13,4 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou 42/397 (10,6 %). Štúdia INOT25 skúmajúca účinky NO u hypoxických predčasne narodených novorodencov nepreukázala zlepšenie životaschopnosti bez BPD. V tejto štúdiu sa však nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte intraventrikulárnej hemorágie (IVH) alebo úmrtia. V štúdiu BALLR1, ktorá tiež hodnotila účinky NO u predčasne narodených novorodencov, ale NO sa začal podávať po 7 dňoch a v dávke 20 ppm, sa zistilo významné zvýšenie životaschopnosti novorodencov bez BPD, 121 (45 % oproti 95 (35,4 %, $p < 0,028$) v gestačnom veku 36 týždňov. V tejto štúdiu sa nepozorovali žiadne známky zvýšenia nežiaducich účinkov.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkom, pričom sa tvorí oxid dusičitý.

Oxid dusnatý má nespárovaný elektrón, čo zapríčiňuje reaktivitu molekuly. V biologickom tkanive môže oxid dusnatý vytvárať peroxynitrit so superoxidom (O_2^-), nestabilnú zlúčeninu, ktorá môže spôsobiť poškodenie tkaniva ďalšími oxidačno-redukčnými reakciami. Okrem toho má oxid dusnatý afinitu k metaloproteínom a môže reagovať aj s SH-skupinami v nitrozylových zlúčeninách tvoriacich proteíny. Klinický význam chemickej reaktivity oxidu dusnatého v tkanive nie je známy. Štúdie ukazujú, že oxid dusnatý má pulmonálne farmakodynamické účinky pri koncentráciách v dýchacích cestách už od 1 ppm.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s inhalovaným oxidom dusnatým vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s pretrvávajúcou pulmonálnou hypertenziou a inými pulmonálnymi srdcovými ochoreniami. Informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Farmakokinetika oxidu dusnatého sa skúmala u dospelých. Po inhalácii sa oxid dusnatý systémovo absorbuje. Väčšina prechádza cez pulmonálne kapilárne riečisko, kde sa zlučuje s hemoglobínom saturovaným na 60 % až 100 % kyslíkom. Pri tejto hladine saturácie kyslíkom sa oxid dusnatý zlučuje predovšetkým s oxyhemoglobínom, pričom vzniká methemoglobín a dusičnan. Pri nízkej saturácii kyslíkom sa oxid dusnatý môže zlučovať s deoxyhemoglobínom, pričom sa prechodne tvorí nitrozylhemoglobín, ktorý sa za prítomnosti kyslíka konvertuje na oxidy dusíka a methemoglobín. V pulmonálnom systéme sa oxid dusnatý môže zlučovať s kyslíkom a vodou, pričom vzniká oxid dusičitý a dusitan, v uvedenom poradí, ktoré reagujú s oxyhemoglobínom a vzniká methemoglobín a dusičnan. Preto konečnými produktmi oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do systémového obehu, sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan.

Biotransformácia a eliminácia

Dispozícia methemoglobínu sa u novorodencov so zlyhávaním dýchania skúmala v závislosti od času a expozície koncentrácii oxidu dusnatého. Koncentrácie methemoglobínu sa počas prvých 8 hodín expozície oxidu dusnatého zvyšujú. Priemerné hladiny methemoglobínu sa udržiavali na úrovni nižšej ako 1 % v placebovej skupine a v skupinách s 5 ppm a 20 ppm oxidu dusnatého, v skupine s 80 ppm oxidu dusnatého však dosiahli približne 5 %. Hladiny methemoglobínu > 7 % sa dosiahli len u pacientov, ktorí dostávali 80 ppm, kde predstavovali 35 % skupiny. U týchto 13 pacientov bola priemerná doba dosiahnutia maximálnej hladiny methemoglobínu 10 ± 9 (SD) hodín (medián, 8 hodín); avšak jeden pacient do 40 hodín neprekročil 7 %.

Eliminácia

Dusičnan bol identifikovaný ako prevládajúci metabolit oxidu dusnatého vylučovaný močom, ktorý tvoril > 70 % inhalovanej dávky oxidu dusnatého. Dusičnan sa eliminuje z plazmy obličkami rýchlosťou približujúcou sa rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Akútna toxicita súvisí s anoxiou, ktorá je dôsledkom zvýšených hladín methemoglobínu.

Oxid dusnatý je genotoxický v niektorých testovacích systémoch.

Pri inhalačných expozíciách až do odporúčanej dávky (20 ppm), nebol u potkanov pri podávaní počas 20 h/denne po dobu najviac dvoch rokov zrejmy žiadny dôkaz karcinogénneho účinku. Vyššie expozície sa neskúmali.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dusík.

6.2 Inkompatibility

V prítomnosti kyslíka sa z NO rýchle tvorí NO₂, pozri časť 4.5.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 50 °C.

Musia sa dodržiavať všetky predpisy týkajúce sa manipulácie s tlakovými nádobami.

Uchovávajúte v pôvodnej plynovej tlakovej fľaši. Neprenášajte obsah z pôvodnej plynovej tlakovej fľaše do inej plynovej tlakovej fľaše.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo vnútorných, dobre vetraných priestoroch alebo vo vonkajších vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným svetlom.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmí, pádmi, zoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

Uchovávanie v lekárenskom oddelení

Plynové tlakové fľaše sa majú uchovávať na dobre vetranom, čistom a uzamknutom mieste, určenom výhradne na skladovanie medicínálnych plynov. V tomto objekte musí byť vyhradený samostatný priestor na skladovanie plynových tlakových fliaš s oxidom dusnatým.

Uchovávanie na zdravotníckom oddelení

Plynová tlaková fľaša sa má umiestniť na pracovisko vybavené potrebným zariadením, aby plynovú tlakovú fľašu pridržiavalo v zvislej polohe.

Preprava plynových tlakových fliaš

Plynové tlakové fľaše sa majú prepravovať s vhodnými materiálmi na ochranu proti nebezpečenstvu otrasov a pádov.

Počas prepravy pacientov liečených Oxidom dusnatým Messer medzi nemocnicami alebo v rámci nemocnice sa plynové tlakové fľaše majú pevne uložiť, vo zvislej polohe, aby sa zabránilo pádu alebo predčasnému uvoľneniu. Osobitnú pozornosť treba venovať aj upevneniu regulátora tlaku, aby sa predišlo riziku náhodných porúch.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2-litrová, 10-litrová a 20-litrová hliníková plynová tlaková fľaša (pre identifikáciu je vrchná časť tyrkysovo modrá a telo fľaše biele) naplnená pod tlakom 200 bar, vybavená tlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym výstupným pripojením.

Vodná kapacita obalu [l]	Ekvivalentné množstvo plynného oxidu dusnatého v litroch na 1 bar a 15 °C
2	381
10	1 903
20	3 806

Veľkosti balenia:

2-litrová hliníková plynová tlaková fľaša

10-litrová hliníková plynová tlaková fľaša

20-litrová hliníková plynová tlaková fľaša

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na použitie/zaobchádzanie s Oxidom dusnatým Messer

Pri pripájaní tlakovej fľaše Oxidu dusnatého Messer k systému podávania lieku sa vždy uistite, že koncentrácia v tlakovej fľaši je rovnaká ako koncentrácia, na ktorú je systém nastavený.

Nasledovné pokyny sa majú bezpodmienečne dodržiavať, aby sa predišlo akýmkoľvek nehodám:

- pred použitím sa má skontrolovať bezchybný stav materiálu
- plynové tlakové fľaše majú byť pevne uložené, aby sa zabránilo ich nevhodnému pádu, ventil sa nemá otvárať násilím a má sa otvárať pomaly
- plynová tlaková fľaša, ktorej ventil nie je chránený uzáverom alebo krytom, sa nemá používať
- pred každým novým použitím sa má regulátor tlaku vyčistiť zmesou dusíka a oxidu dusnatého, aby sa predišlo inhalácii oxidu dusičitého
- chybný ventil sa nemá používať ani opravovať. Vráťte ho distribútorovi/výrobcovi
- regulátor tlaku sa nemá zaťažovať kliešťami, hrozí riziko poškodenia tesnenia
-

Všetky zariadenia vrátane konektorov, hadičiek a okruhov, ktoré sa používajú pri podávaní oxidu dusnatého, musia byť vyrobené z materiálov kompatibilných s týmto plynom. Z hľadiska korózie sa môže dodávací systém rozdeliť na dve zóny: 1) od ventilu plynovej tlakovej fľaše po zvlhčovač (suchý plyn) a 2) od zvlhčovača po výstup (zvlhčený plyn, ktorý môže obsahovať NO₂). Testy ukázali, že zmesi suchého oxidu dusnatého sa môžu používať s väčšinou materiálov. Prítomnosť oxidu dusičitého a vlhkosť však vytvárajú agresívne prostredie. Spomedzi kovových konštrukčných materiálov je možné odporúčať jedine nehrdzavejúcu oceľ. Testované polyméry, ktoré sa môžu použiť v dodávacích systémoch oxidu dusnatého, zahŕňajú polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Butylová guma, polyamid a polyuretán sa nemajú používať. Polytrifluórchlóretylén, kopolymér hexafluórpropénvinylidenu a polytetrafluóretylén sa bežne používali s čistým oxidom dusnatým a inými korozióznymi plynmi. Považovali sa za tak inertné, že sa nevyžadovalo testovanie.

Inštalácia rozvodného systému pre oxid dusnatý s dodávacou stanicou s plynovými tlakovými fľašami, pevnou sieťou a terminálovými jednotkami je zakázaná.

Vo všeobecnosti nie je potrebné zachytávať nadbytočný plyn, má sa však vziať do úvahy kvalita ovzdušia pracovného prostredia a stopové koncentrácie NO alebo NO₂/NO_x nesmú prekročiť platné národné expozičné limity na pracovisku. Náhodná expozícia nemocničných zamestnancov oxidu dusnatému bola spojená s nežiaducimi účinkami (pozri časť 4.8).

Pokyny na likvidáciu plynovej tlakovej fľaše

Plynová tlaková fľaša sa po vyprázdnení nemá likvidovať. Prázdne plynové tlakové fľaše sa zhromažďujú u dodávateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Messer Tatragas spol. s r.o.
Chalupkova 9
81944 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0180/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. mája 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2025