

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu, puristettu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Typpioksidi (NO) 1 000 ppm mol/mol.

2 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 295 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 1 476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

20 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 2 951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

50 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 7 378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, puristettu.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua käytetään yhdessä ventilaattorin ja muiden hoitomenetelmien kanssa

- hoitamaan sikiöiältään vähintään 34-viikkoisia vastasyntyneitä, joilla on hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ja siihen liittyviä kliinisiä tai ekokardiografisia todisteita pulmonaalihypertensiosta.
- osana peri- ja postoperatiivisen pulmonaalihypertension hoitoa aikuisille sekä vastasyntyneille, vauvoille, lapsille ja nuorille (ikä 0–17 vuotta) sydänkirurgian yhteydessä alentamaan selektiivisesti keuhkovaltimopainetta ja parantamaan oikean kammion toimintaa ja hapetusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua vastasyntyneiden tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa vastasyntyneiden hoitoyksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua saa antaa vain vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu tulee antaa hengityskoneessa oleville vastasyntyneille, joiden odotetaan tarvitsevan tehohoitoa yli 24 tuntia. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu antaa vasta, kun hengityksen tukihoido on optimoitu. Tähän kuuluu kertahengitystilavuuden/paineiden sekä keuhkojen toiminnan optimointi (surfaktantti, korkeataajuisventilaatio/HFV ja jaksottainen positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP)).

Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua sydän- ja rintaelinkirurgian anestesiaan ja tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa sydän- ja rintaelinkirurgian yksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua saa antaa vain anestesiaan tai tehohoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

Annostus

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua tulee käyttää vain, kun hengityksen tukihoito (sisältäen surfaktantin käyttö) on optimoitu. Suurin suositeltava Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun annos on 20 ppm (osaa/miljoona) ja tätä annosmäärää ei tule ylittää. Keskeisissä kliinisissä kokeissa alkuannos oli 20 ppm. Mahdollisimman nopeasti, 4–24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta, annos lasketaan 5 ppm:ään, mikäli hapetus tämän sallii. Typpioksidin inhalaatiohoitoa on pidettävä 5 ppm:ssä, kunnes vastasyntyneen hapetuksessa tapahtuu parantumista siten, että FiO_2 (sisäänhengitysilman O_2 -fraktio) on $< 60\%$.

Hoitoa jatketaan enintään 96 tuntia tai kunnes hapen desaturaatio on korjattu ja vastasyntynyt voidaan vieroittaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta. Hoidon kesto vaihtelee, mutta yleensä se on alle neljä vuorokautta. Jos vaste typpioksidin inhalaatiohoitoon on riittämätön, ks. kohta 4.4.

Vieroitus

Vieroitusta Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta tulee yrittää, kun ventilaattorilla annettavaa hengitystukea on huomattavasti vähennetty tai 96 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun typpioksidin inhalaatiohoito päätetään lopettaa, 1 ppm:n annosta on annettava puolesta tunnista tuntiin. Jos hapetuksessa ei tapahdu muutosta 1 ppm:n annoksella, FiO_2 on lisättävä 10 %, Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun antaminen lopetettava ja vastasyntynyttä tarkkailtava huolellisesti hypoksemian oireiden varalta.

Jos hapetus huononee $> 20\%$, Pulmonox AWO 0,1 % -hoito on aloitettava uudelleen 5 ppm:n annoksella. Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon lopettamista harkitaan uudelleen 12–24 tunnin kuluttua. Lapset, joita ei voida vieroittaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta 4 päivän kuluessa, tulee tutkia huolellisesti muiden sairauksien varalta.

Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua tulee käyttää vain, kun konservatiivinen tukihoito on optimoitu. Kliinisissä kokeissa Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua on annettu muiden vakiokäytännön mukaisten hoito-ohjelmien lisäksi perioperatiivisessa ympäristössä. Näitä ovat esimerkiksi inotropiset ja vasoaktiiviset lääkevalmisteet. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua käytettäessä on valvottava tarkasti hemodynamiikkaa ja hapetusta.

Vastasyntyneet, vauvat, lapset ja nuoret, ikä 0–17 vuotta:

Typpioksidin inhalaatiohoidon aloitusannos on 10 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan nostaa enintään annokseen 20 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annos on laskettava 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Kliinistä tietoa, joka tukee ehdotettua annosta 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä, on vain vähän.

Aikuiset

Typpioksidin inhalaatiohoidon aloitusannos on 20 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan suurentaa enintään annokseen 40 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annosta on pienennettävä 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Sisäänhengitetty typpioksidi vaikuttaa nopeasti. Keuhkovaltimopaine laskee ja hapetus paranee 5–20 minuutin kuluessa. Jos annoksen vaste ei ole riittävä, annosta voidaan titrata, kun vähintään 10 minuuttia on kulunut.

Hoidon keskeyttämistä on syytä harkita, jos myönteisiä fysiologisia vaikutuksia ei ilmene 30 minuutin hoitokokeilun jälkeen.

Hoito voidaan aloittaa perioperatiivisen toiminnan missä tahansa vaiheessa valtimopaineen laskemiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa hoito aloitettiin usein ennen erottamista sydänkeuhkokoneesta. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on annettu enintään 7 päivän jakson ajan perioperatiivisessa ympäristössä, mutta tavalliset hoitoajat ovat 24–48 tuntia.

Vieroitus

Vieroitusta Pulmonox AWO 0,1 % -hoidosta tulee yrittää heti, kun hemodynamiikka on vakiintunut ventilaattorista ja inotropisesta tuesta vieroitettaessa. Typpioksidi-inhalaatiohoito on lopetettava vaiheittain. Annosta on pienennettävä vähitellen 1 ppm:n annokseen 30 minuutissa tarkkaillen huolellisesti systeemistä painetta ja keskuspainetta, minkä jälkeen hoito on lopetettava. Vieroitusta tulee yrittää vähintään 12 tunnin välein, kun potilaan tila on vakaa pienellä Pulmonox AWO 0,1 % -annoksella.

Liian nopea vieroitus typpioksidi-inhalaatiohoidosta voi johtaa keuhkovaltimopaineen rebound-tyyppiseen nousuun ja siitä seuraavaan verenkierron epävakauteen.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun turvallisuutta ja hyötyä sikiöiältään alle 34 viikon ikäisille keskosille ei ole vielä osoitettu.

Antotapa

Hengitysteihin.

Potilaalle annetaan happi/ilmaseoksella laimennettua typpioksidia mekaanisen ventilaattorin kautta, jossa on hyväksytty (CE-merkinnällä varustettu) typpioksidin antojärjestelmä.

Antojärjestelmän on annettava jatkuva ja tasainen Pulmonox AWO 0,1 % -inhalaatiokonsentraatio ventilaattorista huolimatta. Vastasyntyneille tarkoitetulla jatkuvan virtauksen ventilaattorilla tämä saatetaan saavuttaa infusoimalla pieni Pulmonox AWO 0,1 % -virtaus ventilaattorin sisäänhengityskanavaan. Vastasyntyneille annettuun intermittoivaan ventilaatioon saattaa liittyä korkeita typpioksidikonsentraatiohuippuja. Typpioksidin antojärjestelmän tulisi olla soveltuva intermittoivaan ventilaatioon, jotta liian korkeilta typpioksidikonsentraatiohuipuilta vältyttäisiin.

Sisäänhengitettyä Pulmonox AWO 0,1 % -konsentraatiota on seurattava jatkuvalla mittauksella sisäänhengityskanavasta potilaan läheltä. Myös typpidioksidin (NO_2) konsentraatio ja FiO_2 on mitattava samasta kohdasta kalibroidun ja hyväksytyyn (CE-merkinnällä varustetun) valvontalaitteen avulla. Potilaan turvallisuuden varmistamiseksi sopivat hälytysrajat on asetettava Pulmonox AWO 0,1 % (± 2 ppm määrätystä annoksesta), NO_2 (1 ppm) ja FiO_2 ($\pm 0,05$) -kaasuille. Pulmonox AWO 0,1 % -kaasupullon painemittari on oltava näkyvissä ja varapulloja oltava käytettävissä, jotta kaasupullo voidaan vaihtaa hyvissä ajoin hoitovasteen vaarantumatta. Pulmonox AWO 0,1 % -hoitoa on voitava antaa myös käsiventilointina, esim. imu-, potilaskuljetus- ja elvytystilanteissa.

Järjestelmän joutuessa epäkuntoon tai sähkökatkoksen aikana käytössä tulee olla paristokäyttöinen virtalähde ja varalla oleva typpioksidin antojärjestelmä. Valvontalaitteen on käytettävä eri virtalähdettä kuin antojärjestelmän.

Hoitohenkilökunnan altistuminen

Työpaikan ilman epäpuhtauksien haitallisiksi tunnetut pitoisuudet (HTP-arvot) 8 tunnin aikana (keskipitoisuus) ovat typpioksidille (NO) 2 ppm (2,5 mg/m³) ja typpidioksidille (NO_2) 0,5 ppm (0,96 mg/m³).

Methemoglobiinin (MetHb) muodostumisen tarkkailu

Vastasyntyneiden ja pikkulasten elimistössä MetHb-reduktaasientsyymiaktiivisuus on vähäisempi kuin aikuisten elimistössä. Methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta sellaisella analyysilaitteella, joka luotettavasti erottaa toisistaan fetaalihemoglobiinin ja methemoglobiinin. Jos MetHb on > 2,5 %, Pulmonox AWO 0,1 % -annosta on vähennettävä ja pelkistimien, esim. metyleenisinisen, antamista on harkittava. Vaikka methemoglobiinitaso ei tavallisesti kasva merkittävästi, jos lähtötaso on matala, methemoglobiinitasot on hyvä mitata päivän, kahden välein.

Aikuisen potilaan sydänleikkauksessa methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta. Jos methemoglobiinifraktio nousee tasolle, joka voi vaarantaa riittävän hapensaannin, annosta on pienennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista voidaan harkita.

Typidioksidin muodostumisen tarkkailu

Välittömästi ennen potilaan liittämistä järjestelmään NO₂ tulee poistaa järjestelmästä. NO₂-konsentraatio on pidettävä mahdollisimman pienenä ja aina < 0,5 ppm. Jos NO₂ on > 0,5 ppm, antojärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava, NO₂-analysaattori on kalibroitava uudelleen ja Pulmonox AWO 0,1 % ja/tai FiO₂ -määriä vähennettävä mahdollisuuksien mukaan. Jos Pulmonox AWO 0,1 % -konsentraatio muuttuu yllättäen, antojärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava ja analysaattori kalibroitava uudelleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua ei saa antaa vastasyntyneille, jotka ovat riippuvaisia veren oikovirtauksesta oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan sydänpuoliskoon tai merkittävästä oikoverenvirtauksesta vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan sydänpuoliskoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riittämätön vaste

Jos kliininen vaste näyttää olevan riittämätön 4–6 tunnin kuluttua Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aloittamisesta, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon.

Jos potilas siirretään toiseen sairaalaan, typioksidin tulee olla käytettävissä kuljetuksen aikana, jotta estetään potilaan tilan heikkeneminen äkillisen Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon keskeyttämisen seurauksena. Jos potilaan tila ei parane tai se huononee, toimenpiteitä potilaan hengissä pitämiseksi, kuten veren kehonulkoista hapetusta (ECMO, jos käytettävissä), tulee harkita paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Eriyiset potilasryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu sisäänhengitetyn typioksidin käytön tehokkuutta hoidettaessa potilaita, joilla on synnynnäinen palleatyrä.

Typioksidin inhalaatiohoito voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa, kun hoidetaan potilaita, joilla veri kulkee oikovirtauksena vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan. Tämä johtuu typioksidin inhalaation aiheuttamasta ei-toivotusta keuhkojen verisuonten laajenemisesta, mikä lisää potilaan pulmonaalista hyperperfuusiota entisestään. Siksi ennen typioksidin antamista on suositeltavaa tehdä keuhkovaltimon katetrisaatio tai keskushemodynamiikan ekokardiografinen tutkimus.

Typioksidin inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen kompleksista sydänviasta kärsivien potilaiden hoitoon, koska keuhkovaltimon korkea paine on heille tärkeää verenkierron ylläpitämiseksi.

Typioksidin inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen myös silloin, kun potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt ja peruskeuhkokapillaaripaine on koholla, sillä nämä tekijät voivat lisätä sydämen vajaatoiminnan (esim. keuhkoödeema) riskiä.

Hoidon lopettaminen

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun antoa ei saa lopettaa äkillisesti, koska se voi johtaa keuhkovaltimopaineen nousuun ja/tai veren hapetuksen (PaO_2) heikkenemiseen. Hapetuksen heikkenemistä ja keuhkovaltimopaineen kasvua voi ilmetä myös lapsille, joilla ei ole selvää vastetta Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeelliselle kaasulle.

Typpioksidin inhalaatiosta vieroittaminen on tehtävä varoen. Potilaille, jotka saavat typpioksidin inhalaatiohoitoa, mutta tarvitsevat lisähoitoa muualla, on suositeltavaa antaa typpioksidia myös kuljetuksen aikana. Typpioksidin inhalaatiohoitoa antavilla lääkäreillä tulisi olla saatavilla ylimääräinen typpioksidin antamiseen tarkoitettu laite.

Methemoglobiinin muodostuminen

Suuri osa hengitetystä typpioksidista absorboituu systeemisesti. Systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat enimmäkseen methemoglobiinia ja nitraattia. Veren methemoglobiinkonsentraatioita on tarkkailtava (ks. kohta 4.2).

NO_2 :n muodostuminen

NO_2 muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia (NO) ja happea (O_2) ja typpioksidin saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Typpioksididiannosta tulee pienentää, jos NO_2 -konsentraatio on yli 0,5 ppm.

Vaikutukset verihutaleisiin

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että typpioksidilla voi olla vaikutusta hemostaasiin, minkä seurauksena veren hyytymisaika voi pidentyä. Aikuisista saadut tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka tehtiin täysiaikaisille ja lähes täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, verenvuotokomplikaatiot eivät lisääntyneet. Typpioksidista ei ole osoitettu olevan hyötyä keskosille (< 34 viikkoa).

Hemostaasin säännöllinen tarkkailu ja veren hyytymisaikan mittaaminen on suositeltavaa Pulmonox AWO 0,1 % -hoidon aikana, jos hoitoa annetaan yli 24 tunnin ajan potilaille, joilla on funktionaalisia tai kvantitatiivisia verihutalepoikkeamia, alhainen hyytymistekijä tai käynnissä oleva antikoagulanttihoito.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden hypoksisen hengityksen vajaatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa ei voida sulkea pois käytettävissä olevien tietojen perusteella. Typpioksidia muodostavat aineet, esim. natriumnitroprussidi ja nitroglyseriini, saattavat lisätä Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun kanssa käytettyinä methemoglobinemian kehittymisriskiä. Typpioksidia on annettu yhdessä tolatsoliinin, dopamiinin, dobutamiinin, steroidien, surfaktanttien ja korkeataajuusventilaation kanssa. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että typpioksidin ja typpidioksidin saattavat reagoida kemiallisesti surfaktantin ja/tai surfaktanttiproteiinien kanssa.

Yhdistelmäkäyttöä muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden (esim. sildenafili) kanssa ei ole tutkittu laajasti. Käytettävissä olevien tietojen mukaan yhteiskäytöllä saattaa olla lisävaikutuksia keskusverenkiertoon, keuhkovaltimopaineeseen ja oikean kammion toimintaan. On noudatettava varovaisuutta, jos typpioksidin inhalaatiohoidon yhteydessä käytetään muita verisuonia laajentavia lääkkeitä, jotka toimivat cGMP- tai cAMP-järjestelmän kautta.

Methemoglobiinin muodostumisriski lisääntyy, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti typpioksidin kanssa lääkkeitä, jotka yleensä lisäävät methemoglobiinkonsentraatioita (esim. alkyylinitratit ja sulfonamidit). Siksi methemoglobiinitasoa lisääviä aineita on käytettävä varoen typpioksidin inhalaatiohoidon aikana. Prilokaiini voi aiheuttaa methemoglobinemiaa riippumatta siitä, annetaanko se suun kautta, parenteraalisesti vai paikallisesti. Varovaisuutta on noudatettava, kun typpioksidia annetaan samanaikaisesti prilokaiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

Hapen vaikutuksesta typpioksidi hapettuu nopeasti muodostaen johdoksia, jotka ovat toksisia keuhkoputken epiteelille ja alveolien ja kapillaarien väliselle kalvolle. Merkittävin muodostunut yhdiste on NO₂. Typpioksidihoidon aikana NO₂-konsentraation on oltava < 0,5 ppm typpioksidiannoksen ollessa < 20 ppm. Jos NO₂-konsentraatio on yli 1 ppm, typpioksidiannosta on vähennettävä välittömästi. Katso kohdasta 4.2 tietoja NO₂:n valvonnasta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja typpioksidin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Ei ole tiedossa, erittykö typpioksidi ihmisen rintamaitoon.

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellistä kaasua ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Passiivista ihmisaltistusta typpioksidille on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Methemoglobinemian muodostumista yli suositusarvon (> 5 %) on havaittu myös käytettäessä suositeltuja konsentraatioita. Vastasyntyneiden alempi MetHb-reduktaasientsyymiaktiivisuus saattaa suurentaa heidän methemoglobinemian kehittymisriskiään.

Typpioksidin inhalaatiohoidon äkillisen lopettamisen jälkeen on raportoitu nopeita kimmo- eli rebound-vasteita, kuten keuhkojen verisuonten voimistunutta supistumista ja hypoksemiaa, jotka nopeuttavat kardiopulmonaalista kollapsia. Potilaan FiO₂-konsentraatiota on lisättävä ja/tai typpioksidin inhalaatiohoito on aloitettava uudelleen. Mikäli mahdollista, typpioksidin inhalaatiohoitoa on jatkettava, kunnes perustauti on parantunut.

NO₂ muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia ja happea, ja NO₂ saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Tiedot eläinkokeista viittaavat myös siihen, että altistuminen alhaisille NO₂-tasolle lisää hengitystieinfektioalttiutta.

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (NINOS) hoitoryhmillä oli samankaltainen intrakraniaalisen verenvuodon, IV asteen verenvuodon, periventrikulaarisen leukomalasian, aivoinfarktin, epilepsialääkehoitoa vaativien kouristuskohtausten, keuhkoverenvuodon tai gastrointestinaalisen verenvuodon riski ja vaikeusaste.

Alla olevassa taulukossa näkyvät reaktiot, joita esiintyi CINRGI-tutkimuksessa vähintään 5 %:lla typpioksidin saaneista potilaista. Erot näiden haittavaikutusten esiintyvyydessä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, kun typpioksidin inhalaatiohoitoa saaneita potilaita verrattiin lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Haittojen ilmoitustiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10),
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10),
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100),
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000),
Hyvin harvinainen (< 1/10 000),
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: trombosytopenia^a

Melko harvinainen: methemoglobinemia^a

Sydän

Tuntematon: bradykardia^b (hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen)

Verisuonisto

Yleinen: alhainen verenpaine^{a, b, d}

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: atelektaasi^a

Tuntematon: hypoksia^{a, d}, hengenahdistus^c, epämukavat tuntemukset rinnassa^e, kuiva kurkku^e

Hermosto

Tuntematon: Päänsärky^e, huimaus^e

a: Havainto peräisin kliinisestä tutkimuksesta

b: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista

c: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista, terveydenhuoltohenkilökunnan havainto tahattoman altistumisen jälkeen

d: Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimuksista saadut tiedot, vaikutukset liittyvät lääkkeen käytön yhtäkkiseen lopettamiseen, ja/tai annostelulaitteiston toimintahäiriöihin. Äkillisen inhaloitavan typpimonoksidin käytön lopettamisen jälkeen on kuvattu äkillisiä kimmovasteita, kuten voimistunutta keuhkojen vasokonstriktiota ja hypoksiaa, jotka voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisen kollapsin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Typpioksidin-inhalaatiohoito voi aiheuttaa methemoglobiinitason kohoamista.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu typpioksidia sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen:

- ympäristöaltistukseen liittyvä päänsärky
- lääkkeen annon äkilliseen lopettamiseen liittyvä hypotensio
- lääkkeen annon äkilliseen lopettamiseen liittyvä hypoksemia ja
- antojärjestelmään liittyvät annosvirheet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun yliannostus näkyy methemoglobiinien ja NO₂:n kohonneista arvoista.

Kohonnut NO₂-pitoisuus elimistössä voi aiheuttaa akuutin keuhkovaurion.

Methemoglobinemia vähentää verenkierron hapenkuljetuskykyä. Kliinisissä tutkimuksissa > 3 ppm:n NO_2 tasoja tai > 7 %:n methemoglobiinitasoja hoidettiin vähentämällä typpioksidiannosta tai lopettamalla hoito.

Methemoglobinemiaa, joka ei häviä hoitoannoksen vähentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, voidaan hoitaa laskimonsisäisesti annetulla C-vitamiinilla, laskimonsisäisesti annetulla metyleenisinisellä tai verensiirrolla kliinisestä tilanteesta riippuen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi R07AX01

Typpioksidia muodostuu monessa kehon osassa. Se relaxoi laskimon seinämien sileää lihaskudosta sitoutumalla sytosolin guanylaattisyklaasin hemiosaan, aktivoimalla guanylaattisyklaasin ja lisäämällä solujen syklistä guanosini-3',5'-monofosfaatin pitoisuutta, mikä puolestaan johtaa verisuonien laajenemiseen. Hengitettynä typpioksidi laajentaa selektiivisesti keuhkojen verisuonia.

Typpioksidi näyttää lisäävän valtimoveren hapen (PaO_2) osapainetta laajentamalla keuhkoverisuonia keuhkon paremmin ventiloiduilla alueilla ja kohdistamalla keuhkojen verenvirtauksen pois pään matalan ventilaatio-/perfuusiosuhteen (V/Q) alueilta niille alueille, joilla tämä suhde on normaali.

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN) ilmenee primaarisena kehityshäiriönä tai muiden tautien, esim. mekoniumaspiraatio-oireyhtymän (MAS), keuhkokuumeen, sepsiksen, hyaliinimembraanitauodin, synnyntäisen palleatyrän (CDH) ja keuhkojen hypoplasian, toissijaisena tilana. Näissä tiloissa keuhkojen verisuonten vastus on suuri, mikä johtaa toissijaiseen hypoksemiaan veren virratessa oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan avoimen valtimotiehyen (ductus arteriosus) ja soikean aukon (foramen ovale) kautta. Typpioksidi parantaa pysyvää keuhkojen hypertensiota sairastavien vastasyntyneiden veren hapettumista (mikä näkyy merkittävästä PaO_2 -lisäyksistä).

Typpioksidin tehokkuutta on tutkittu täysiaikaisilla ja melkein täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on monista eri syistä johtuvaa hypoksista hengityksen vajaatoimintaa.

NINOS-tutkimuksessa 235 vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin 100-prosenttista happea satunnaistetusti joko typpioksidin kanssa ($n = 114$) tai ilman typpioksidia ($n = 121$). Suurimmalla osalla alkukonsentraatio oli 20 ppm, josta vieroitettiin pienempiin annoksiin mahdollisuuksien mukaan. Altistuksen keskimääräinen kesto oli 40 tuntia. Tämän satunnaistetun lumelääkekontrolloidun kaksoissokkoutetun tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö typpioksidi-inhalaatiohoito kuolemantapauksia ja/tai kehonulkoisen membraanihapon (ECMO) tarvetta. Jos vastasyntyneille ei tullut täyttä vastetta 20 ppm:n annoksella, vastetta arvioitiin typpioksidin tai verrokkikaasun 80 ppm:n annoksella. Kuolemantapausten ja/tai ECMO:n aloittamisen (tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri) yhdistetty ilmaantuvuus osoitti merkitsevää etua typpioksidilla hoidetulle ryhmälle (46 % vs. 64 %, $p = 0,006$). Tutkimustulokset osoittivat lisäksi, että suuremmasta typpioksidiannostesta ei ollut lisähätyä. Havaittuja haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon kummassakin ryhmässä. Seurantatutkimukset, jotka suoritettiin 18–24 kuukauden iässä, tuottivat kummastakin ryhmästä samankaltaiset tulokset henkisen tason, motorisen toiminnan, kuulon ja neurologisen arvioinnin suhteen.

CINRGI-tutkimuksessa 186 täysiaikaiselle tai melkein täysiaikaiselle vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti joko typpioksidia ($n = 97$) tai typpikaasua (plasebo; $n = 89$) alkuannoksen ollessa 20 ppm. Vieroitus 5 ppm:ään tehtiin 4–24 tunnissa, ja altistuksen keskimääräinen kesto oli 44 tuntia. Tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri oli ECMO:n tarve. Typpioksidilla hoidetun ryhmän vastasyntyneet tarvitsivat huomattavasti harvemmin kehonulkoista membraanihapon verrokkiryhmään verrattuna (31 % vs. 57 %, $p < 0,001$). Typpioksidi-ryhmän hapettuminen oli parantunut merkitsevästi PaO_2 - ja OI-arvoilla sekä alveoli-arterioligradientilla mitattuna ($p < 0,001$ kaikille parametreille). Typpioksidilla

hoidetuista 97 potilaasta kahdelta (2 %) lopetettiin hoito > 4 %:n methemoglobiinitasoista johtuen. Haittavaikutusten esiintyvyys ja lukumäärä olivat kummassakin ryhmässä samanlaisia.

Sydänleikkauksessa olevien potilaiden keuhkovaltimopaine kohoaa usein keuhkoverisuonten supistumisen vuoksi. Typpioksidin inhaalaation on sovitettu vähentävän selektiivisesti keuhkoverisuonten resistanssia ja alentavan kohonnutta keuhkovaltimopainetta. Tämä saattaa lisätä oikean kammion ejektiofraktiota. Nämä vaikutukset puolestaan parantavat verenkiertoa ja keuhkoverenkierron hapensaantia.

Typpioksidin reagoi kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia.

Typpioksidimolekyylillä on reaktiivinen siinä olevan parittoman elektronin tähden. Biologisessa kudoksessa typpioksidin saattaa muodostaa peroksinitriittiä ja superoksidia (O_2^-), epästabiilia yhdistettä, joka voi aiheuttaa kudosaivautuksia uusien redox-reaktioiden kautta. Lisäksi typpioksidilla on taipumus yhtyä metalloproteiinien kanssa, ja se voi reagoida myös proteiineja muodostavien nitrosyyliyhdisteiden SH-ryhmien kanssa. Typpioksidista aiheutuvan kudoksen kemiallisen reaktiivisuuden kliinistä merkitystä ei tunneta. Tutkimukset osoittavat, että typpioksidilla on pulmonaalisia farmakodynaamisia vaikutuksia hengitysteiden sisällä jopa 1 ppm:n pitoisuuksilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Typpioksidin farmakokineetiikkaa aikuisten elimistössä on tutkittu. Typpioksidin absorboituu systeemisesti inhaalaation jälkeen. Suurin osa siitä kulkee keuhkoverisuonten läpi yhtyen hemoglobiiniin, jonka happikykylläisyys on 60–100 %. Tällä happikykylläisyydellä typpioksidin yhtyy pääasiassa oksihemoglobiiniin tuottaen methemoglobiinia ja nitraattia. Matalilla happikykylläisyydellä typpioksidin voi yhtyä deoksihemoglobiiniin tuottaen nitrosyylidemoglobiinia, joka muuttuu hapen vaikutuksesta tyypin oksideiksi ja methemoglobiiniksi.

Keuhkoissa typpioksidin voi yhtyä happeen ja veteen tuottaen typpidioksidia ja nitriittiä, joiden yhteisvaikutus oksihemoglobiiniin kanssa tuottaa methemoglobiinia ja nitraattia. Siten systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat pääasiassa methemoglobiinia ja nitraattia.

Methemoglobiini-alttiutta on tutkittu ajan ja typpioksidin altistuskeskeisyyden funktiona vastasyntyneillä, joilla oli hengityksen vajaatoimintaa. Methemoglobiini-pitoisuudet kasvavat typpioksidin altistuksen ensimmäisten 8 tunnin aikana. Keskimääräiset methemoglobiini-pitoisuudet pysyivät alle 1 prosentin lumelääkerühmässä sekä 5 ppm:n ja 20 ppm:n typpioksidiryhmissä, mutta 80 ppm:n typpioksidiryhmässä pitoisuudet olivat noin 5 %:n luokkaa. Yli 7 %:n methemoglobiinitasot saatiin vain potilaille, joille annettiin 80 ppm typpioksidia, kaikkiaan näitä potilaita oli 35 % tästä ryhmästä. Methemoglobiinin huippukonsentraatiot tulivat keskimäärin 10 ± 9 (keskihajonta) tunnissa (mediaani 8 tuntia) näille 13 potilaalle; mutta yksi potilas ylitti 7 % vasta 40 tunnin kuluttua. Pääasiallinen virtsaan erittynyt typpioksidin metaboliitti oli nitraatti, joka vastasi > 70 % hengitetystä typpioksidiannoksesta. Nitraattia poistuu plasmasta munuaisten kautta lähes glomerulaarisen suodatuksen nopeuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöiden kerta-annostutkimukset osoittavat, että typpioksidin tappava annos on noin 300 ppm tai suurempi.

Toistuvan altistuksen tutkimukset osoittavat, että jyrsijät kestävät typpioksidin altistusta aina 250 ppm:n pitoisuuksiin asti.

Kuoleman syy on anoksia, joka johtuu kohonneista methemoglobiini-pitoisuuksista.

Typpioksidin altistumiseen kuolleilta eläimiltä kirjattiin yli 30 prosentin methemoglobiiniarvoja. Methemoglobiiniemiasta toipuminen tapahtuu nopeasti; täydellinen parantuminen ilmenee alle 24 tunnissa. Typpioksidin altistumisella ei ollut havaittavia vaikutuksia 80 ppm:n tasoilla.

Koirilla tehdyistä kokeista voidaan päätellä, että tappava pitoisuus on noin 640 ppm typpioksidia neljän tunnin aikana, kun taas 320 ppm:n annokset typpioksidia eivät ole tappavia.

Sisäänhengitetyn typpioksidin havaittiin suunnilleen kaksinkertaistavan verenvuotoajan kaneilla ja ihmisillä tehdyssä pienessä tutkimuksessa.

Reproduktiotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Mutagenisuus: Useissa genotoksisuustutkimuksissa havaittiin, että typpioksidilla on genotoksista vaikutusta joissakin testijärjestelmissä. Kuten kohdassa 5.1 on kuvattu, osa tästä toksisuudesta saattaa välittyä peroksinitriitin kautta. Koska suurilla typpioksidikonsentraatioilla ei voida välttää NO₂:n esiintymistä, ei ole selvää, johtuvatko nämä vaikutukset typpioksidista vai typpidioksidista, joka on tunnetusti genotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Typpi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kaikkien typpioksidin annossa käytettävien välineiden, kuten liittimien, letkujen ja annostelulaitteiden, tulee olla valmistettu materiaalista, joka sopii käytettäväksi kaasun kanssa.

Korroosion kannalta antojärjestelmä voidaan jakaa kahteen alueeseen:

1. kaasupullon venttiilistä kostuttimeen (kuivaa kaasua) ja
2. kostuttimesta ulostuloon (kostea kaasua, joka saattaa sisältää typpidioksidia).

Testit osoittavat, että kuivia typpioksidiseoksia voidaan käyttää useimpien materiaalien kanssa. Typpidioksidi ja kosteus kuitenkin luovat reaktioherkän atmosfääriin. Metallisista materiaaleista voidaan suositella ainoastaan ruostumatonta terästä. Testattuja polymeerejä, joita voidaan käyttää typpioksidin antojärjestelmissä, ovat mm. polyeteeni (PE) ja polypropeeni (PP). Butylikumia, polyamidia ja polyuretaania ei saa käyttää.

Polytrifluorikloorietyleeniä, heksafluoripropeenivinyliideenikopolymeeriä ja polytetrafluorieteeniä on käytetty runsaasti puhtaan typpioksidin ja muiden korroosiota aiheuttavien kaasujen kanssa eikä niiden testausta pidetty tarpeellisena.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytä kaasupullot sisätiloissa hyvin tuuletetuissa tiloissa tai ulkotiloissa hyvin tuuletetuissa rakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojattuina.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, lämpö- ja sytytyslaitteilta sekä kosteudelta.

Kaasupullon liittäminen jakelupisteeseen, kiinteään verkostoon ja pääteyksiköihin perustuvaan järjestelmään on kielletty.

Säilytys sairaala-apteekissa

Kaasupullot on säilytettävä sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä säilytetään ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidipullojen säilytystä varten.

Säilytys osastolla

Kaasupullot on laitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta pullot pysyvät pystysuorassa.

Kaasupullojen kuljetus

Kaasupulloja on kuljetettava asianmukaisella kalustolla, jotta ne eivät kolhiinnu tai kaadu.

Siirrettäessä Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisellä kaasulla hoidettavia potilaita sairaaloiden välillä tai sairaalan sisällä kaasupullot tulee kiinnittää hyvin, jotta ne pysyvät pystysuorassa ja vältetään kaatumisriski tai epähuomiossa tapahtuvat tehon muutokset. Paineensäätimen kiinnitykseen tulee myös kiinnittää erityistä huomiota, jotta vältetään sen mahdolliset toimintahäiriöt.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Alumiininen kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin paineella ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla venttiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitäntä.

2 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 295 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

10 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 1 476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

20 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 2 951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

50 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 7 378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellisen kaasun käyttö-/käsittelyohjeet

Tapaturmien välttämiseksi seuraavia ohjeita on ehdottomasti noudatettava:

- tuotteen moitteeton kunto on tarkastettava ennen käyttöä
- kaasupullot on kiinnitettävä hyvin, jotta vältetään niiden kaatuminen epähuomiossa
- venttiiliä ei saa avata kovakouraisesti
- sellaista kaasupulloa, jonka venttiiliä ei ole suojattu korkilla tai kuorella, ei saa käyttää
- käytössä tulisi olla ISO 5145 -vaatimusten mukainen erikoisliitäntä, jossa on sairaalakäyttöön tarkoitettu 30 mm:n kierre, sekä paineensäädin, joka sallii vähintään 1,5-kertaisesti kaasupullon maksimikäyttöpaineen (225 baaria)
- paineensäädin on puhdistettava typpi-typpioksidiseoksella ennen jokaista uutta käyttökertaa, jotta estetään NO₂:n sisäänhengitys
- viallista venttiiliä ei saa korjata
- paineensäädintä ei saa kiristää pihdeillä, sillä tiiviste saattaa rumentua.

Käyttökoulutus

Sairaalahenkilökunnan koulutuksen tulee kattaa seuraavat tärkeimmät kohdat.

Oikea asennus ja liitännät

- liitännät kaasupulloon ja ventilaattorin potilashengitysjärjestelmään.

Käyttö

- tarkistuslista ennen käyttöä suoritettaville toimenpiteille (sarja toimenpiteitä, jotka on suoritettava ennen potilaan liittämistä järjestelmään sen varmistamiseksi, että NO₂ on poistettu järjestelmästä)
- oikean typpioksidipitoisuuden annostelun asettaminen
- NO-, NO₂- ja O₂-valvontalaitteiden ylä- ja alahälytysrajojen asettaminen
- käsikäyttöisen vara-annostelujärjestelmän käyttö
- oikeat toimenpiteet kaasupullojen vaihtamiseksi ja järjestelmän puhdistamiseksi

- hälytyshäiriöiden vianetsintä
- NO-, NO₂- ja O₂-valvontalaitteiden kalibraatio
- kerran kuukaudessa suoritettavat annostelulaitteen tarkastustoimenpiteet.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Voikoski Oy
Virransalmentie 2023
52920 Voikoski

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28325

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2010/20.1.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas, komprimerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: Kväveoxid (NO) 1 000 ppm mol/mol.

En 2-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 295 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 10-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 1 476 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 20-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 2 951 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 50-liters gasflaska fylld till ett absoluttryck på 150 bar ger 7 378 liter gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinsk gas, komprimerad.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas används tillsammans med en ventilator och andra behandlingsmetoder för att

- behandla nyfödda med minst 34 veckors fosterålder med hypoxisk andningssvikt i kombination med kliniska eller ekokardiografiska tecken på pulmonell hypertension.
- som en del av behandling av peri- och postoperativ pulmonell hypertension hos vuxna och nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar (i åldern 0-17 år) vid hjärtkirurgi för att selektivt sänka det pulmonella arteriella trycket och förbättra högerkammarens funktion och syresättning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN)

Behandling med kväveoxid ska inledas under överinseende av specialistläkare inom neonatal intensivvård. Kväveoxid ska endast förskrivas vid sådana vårdenheter för nyfödda där personalen har fått tillräcklig utbildning i användning av system för tillförsel av kväveoxid. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får endast ges enligt förskrivning av specialistläkare inom neonatalvård.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska ges till nyfödda i respirator och som förväntas behöva intensivvård i mer än 24 timmar. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska inte ges förrän andningsstödet är optimerat. Detta omfattar optimering av tidalvolym/tryck och lungfunktion (surfaktant, högfrekvent ventilation/HFV och periodiskt positivt endexpiratoriskt tryck (PEEP)).

Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Behandling med kväveoxid ska inledas under överinseende av specialistläkare inom anestesi och intensivvård för hjärt- och toraxkirurgi. Kväveoxid ska endast förskrivas vid sådana hjärt- och

toraxkirurgiska enheter där personalen har fått tillräcklig utbildning i användning av system för tillförsel av kväveoxid. Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får endast ges enligt förskrivning av specialistläkare inom anestesi eller intensivvård.

Dosering

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN)

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska endast användas efter optimerat andningsstöd (inklusive användning av surfaktant). Rekommenderad maximal dos av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas är 20 ppm (delar/miljon) och denna dos ska inte överskridas. I de pivotala kliniska studierna var startdosen 20 ppm. Så snabbt som möjligt, 4-24 timmar efter behandlingsstart, minskas dosen till 5 ppm om syresättningen tillåter detta. Behandling med inhalerad kväveoxid ska fortsätta vid 5 ppm tills en sådan förbättring hos det nyfödda barnets syresättning skett att FiO_2 (O_2 -fraktion av inandningsluft) är < 60 %.

Behandlingen pågår i upp till 96 timmar eller tills syredesaturering har åtgärdats och det nyfödda barnet kan avväpnas från behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 %. Behandlingens längd varierar, men vanligtvis är den mindre än fyra dagar. Om svaret på behandling med inhalerad kväveoxid är otillräckligt, se avsnitt 4.4.

Avvänjning

Försök med avvänjning av Pulmonox AWO 0,1 % ska göras efter en signifikant minskning av andningsstöd med ventilator eller 96 timmar efter behandlingsstart. Vid beslut om att avsluta behandling med inhalerad kväveoxid ska en dos på 1 ppm ges under 0,5-1 timme. Om det inte sker någon förändring i syresättningen med 1 ppm ska FiO_2 ökas med 10 %, Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas avbrytas och det nyfödda barnet övervakas noggrant med avseende på hypoxemisymtom.

Om syresättningen försämrats > 20 % ska behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 % återupptas med en dos på 5 ppm. Utsättande av Pulmonox AWO 0,1 % övervägs på nytt efter 12 till 24 timmar. Barn som inte kan avväpnas från behandling med Pulmonox AWO 0,1 % inom 4 dagar ska undersökas noggrant med avseende på andra sjukdomar.

Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska endast användas när konservativ understödande behandling är optimerad. Vid kliniska prövningar har Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas administrerats som tillägg till annan standardbehandling i perioperativa situationer. Sådana är till exempel inotropa och vasoaktiva läkemedel. Vid användning av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska hemodynamik och syresättning övervakas noggrant.

Nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar, 0-17 år:

Startdosen för behandling med inhalerad kväveoxid är 10 ppm (delar/miljon) inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till maximalt 20 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Lägsta effektiva dos ska användas i behandlingen och dosen ska sänkas till 5 ppm om det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen tillåter det.

Det finns begränsad mängd kliniska data som stöder den föreslagna dosen i åldersgruppen 12-17 år.

Vuxna

Startdosen för behandling med inhalerad kväveoxid är 20 ppm (delar/miljon) inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till maximalt 40 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Lägsta effektiva dos ska användas i behandlingen och dosen ska sänkas till 5 ppm om det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen tillåter det.

Den inhalerade kväveoxiden verkar snabbt. Det pulmonella arteriella trycket sjunker och syresättningen förbättras inom 5-20 minuter. Om svaret på dosen är otillräckligt kan den titreras efter att minst 10 minuter har gått.

Utsättande av behandlingen ska övervägas om inga positiva fysiologiska effekter uppträder efter 30 minuters behandling.

Behandling kan påbörjas när som helst under det perioperativa förloppet för att sänka det arteriella trycket. I kliniska studier inleddes behandlingen ofta innan hjärt-lungmaskinen kopplades bort. Behandling med inhalerad kväveoxid har getts under en period på upp till 7 dagar i en perioperativ situation, men den vanliga behandlingstiden är 24-48 timmar.

Avvänjning

Avvänjningsförsök från behandling med Pulmonox AWO 0,1 % ska påbörjas så snart de hemodynamiska värdena har stabiliserats i samband med avvänjning från ventilator och inotropiskt stöd. Utsättande av behandlingen med inhalerad kväveoxid ska ske stegvis. Dosen ska stegvis minskas till 1 ppm under 30 minuter med noggrann övervakning av systemiskt och centralt tryck, varefter behandlingen ska avslutas. Avvänjningsförsök ska göras minst var 12:e timme om patienten är stabil på en låg dos av Pulmonox AWO 0,1 %.

För snabb avvänjning av behandling med inhalerad kväveoxid medför en risk för att det pulmonella arteriella trycket återigen ökar (rebound-liknande ökning) med en medföljande cirkulationsinstabilitet.

Säkerhet och nytta av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas hos prematura barn med en fosterålder mindre än 34 veckor har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

För användning i luftvägarna.

Kväveoxid administreras till patienten med ett godkänt (CE-märkt) kväveoxidtillförselsystem via mekanisk ventilation efter att kväveoxiden har späts med en blandning av syre/luft.

Tillförselsystemet ska ge en kontinuerlig och jämn inhalationskoncentration av Pulmonox AWO 0,1 % trots ventilatorn. Med en kontinuerligt flödande neonatal ventilator utförs detta vanligen genom att infundera en låg utströmning av Pulmonox AWO 0,1 % in i ventilatorkretsens inspiratoriska gren. Det är möjligt att intermittent ventilation av nyfödda barn har samband med höga koncentrationstoppar av kväveoxid. Kväveoxidtillförselsystemet ska vara lämpligt för intermittent ventilation för att undvika alltför höga koncentrationstoppar av kväveoxid.

Den inandade koncentrationen av Pulmonox AWO 0,1 % måste övervakas genom kontinuerlig mätning från inandningskanalen nära patienten. Koncentrationen av kvävedioxid (NO₂) och FiO₂ måste också mätas på samma ställe med kalibrerad och godkänd (CE-märkt) övervakningsutrustning. För patientens säkerhet måste lämpliga larmgränser ställas in för gaserna Pulmonox AWO 0,1 % (± 2 ppm av föreskriven dos), NO₂ (1 ppm) och FiO₂ ($\pm 0,05$). Pulmonox AWO 0,1 % gasflaskans tryckmätare ska vara synlig och reservflaskor ska finnas tillgängliga så att gasflaskan i god tid kan bytas ut utan att äventyra behandlingssvaret. Behandling med Pulmonox AWO 0,1 % måste även kunna ges som manuell ventilation, t.ex. vid sug, patienttransport och hjärt-lungräddning.

I händelse av systemfel eller strömavbrott ska ett reservbatteri för strömkälla och ett reservsystem för tillförsel av kväveoxid finnas tillgängligt. Övervakningsutrustningen ska använda en annan strömkälla än den som används för tillförselsystemet.

Exponering av sjukvårdspersonal

Koncentrationer av orenheter i luften som befunnits skadliga på arbetsplatsen (HTP-värden) under 8 timmar (genomsnittskoncentrationen) är 2 ppm (2,5 mg/m³) för kväveoxid (NO) och 0,5 ppm (0,96 mg/m³) för kvävedioxid (NO₂).

Monitorering av bildning av methemoglobin (MetHb)

Hos nyfödda och småbarn är MetHb-reduktasaktiviteten lägre jämfört med vuxna.

Methemoglobinnivån ska mätas inom en timme efter påbörjad behandling med Pulmonox AWO 0,1 % med ett analysinstrument som tillförlitligt kan skilja mellan fetalt hemoglobin och methemoglobin.

Om MetHb är > 2,5 % ska dosen av Pulmonox AWO 0,1 % minskas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas. Även om det är ovanligt att methemoglobinnivån stiger signifikant, om startnivån är låg, är det bra att mäta methemoglobinnivåerna varje eller varannan dag.

Hos vuxna som genomgår hjärtkirurgi ska methemoglobinnivån mätas inom en timme efter påbörjad behandling med Pulmonox AWO 0,1 %. Om andelen methemoglobin stiger till en nivå som äventyrar adekvat syretillförsel ska dosen av Pulmonox AWO 0,1 % sänkas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått övervägas.

Monitorering av bildning av kvävedioxid

Omedelbart inför varje patientinitiering måste systemet renas från NO₂. NO₂-koncentrationen ska hållas så låg som möjligt och alltid < 0,5 ppm. Om NO₂ är > 0,5 ppm ska tillförselsystemet kontrolleras för eventuella fel, NO₂-analysinstrumentet omkalibreras och Pulmonox AWO 0,1 % och/eller FiO₂ reduceras, om möjligt. Om koncentrationen av Pulmonox AWO 0,1 % förändras oväntat ska man undersöka om det är fel på tillförselsystemet samt omkalibrera analysinstrumentet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får inte ges till nyfödda som är beroende av shuntning av blodet från höger till vänster hjärthalva eller signifikant shuntning av blodet från vänster till höger hjärthalva.

4.4 Varningar och försiktighet

Otillräckligt svar

Om det kliniska svaret bedöms vara otillräckligt 4-6 timmar efter det att behandlingen med Pulmonox AWO 0,1 % påbörjades, ska följande beaktas.

För patienter som ska remitteras till ett annat sjukhus ska tillgång till kväveoxid under transporten säkerställas för att förhindra försämring av tillståndet på grund av akut utsättande av behandling med Pulmonox AWO 0,1 %. Räddning, såsom extrakorporeal membransyresättning (ECMO, där det finns tillgängligt) ska övervägas om patientens tillstånd inte förbättras eller om det försämras, och bestäms enligt kriterier som baserar sig på lokala vårdrekommendationer.

Särskilda patientgrupper

I kliniska prövningar har ingen effekt påvisats i samband med användning av inhalerad kväveoxid hos patienter med kongenitalt diafragmabräck.

Behandling med inhalerad kväveoxid kan förvärra hjärtinsufficiens i en situation med shuntning från vänster till höger. Detta beror på en oönskad pulmonell vasodilatation orsakad av inhalerat kväveoxid, vilket resulterar i en ytterligare ökning av en redan existerande pulmonell hyperperfusion. Därför rekommenderas lungartärkatetrering eller ekokardiografisk undersökning av den centrala hemodynamiska funktionen före administrering av kväveoxid.

Behandling med inhalerad kväveoxid ska användas med försiktighet till patienter med komplexa hjärtdefekter, där högt tryck i lungartären är viktigt för att cirkulationen ska upprätthållas.

Behandling med inhalerad kväveoxid ska också användas med försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion och förhöjda baslinjevärden på lungornas kapillära tryck eftersom de kan ha en ökad risk för att utveckla hjärtinsufficiens (t.ex. lungödem).

Utsättande av behandlingen

Tillförseln av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas får inte avbrytas abrupt, då det kan leda till ökning av det pulmonella arteriella trycket och/eller försämring av syresättning av blodet (PaO₂).

Försämrad syresättning och förhöjning av det pulmonella arteriella trycket kan också förekomma hos barn som inte svarar märkvärdigt på Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas.

Försiktighet ska iakttas vid avväjning från inhalerad kväveoxid. Det rekommenderas att patienter som är under behandling med inhalerad kväveoxid, men som behöver ytterligare vård någon annanstans förses med inhalerad kväveoxid också under transporten. De läkare som administrerar inhalerad kväveoxid ska se till att det finns extra utrustning för tillförsel av kväveoxid.

Bildning av methemoglobin

En stor del av kväveoxiden för inhalation absorberas systemiskt. De slutprodukter av kväveoxid som kommer in i systemcirkulationen är huvudsakligen methemoglobin och nitrat. Koncentrationerna av methemoglobin i blodet ska monitoreras (se avsnitt 4.2).

Bildning av NO₂

NO₂ bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid (NO) och syre (O₂) vilket medför att kväveoxiden på detta sätt kan orsaka luftvägsinflammation och -skada. Kväveoxiddosen ska minskas om koncentrationen av NO₂ överstiger 0,5 ppm.

Effekter på trombocyter

Djurstudier har visat att kväveoxid kan påverka hemostasen, vilket medför en förlängd koagulationstid av blodet. Studiedata från vuxna är motstridiga, men ingen ökning av blödningskomplikationer i randomiserade kontrollerade studier på fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt har påvisats. Kväveoxid har inte visat sig vara till nytta för prematura barn (< 34 veckor).

Vid behandling med Pulmonox AWO 0,1 % under mer än 24 timmar till patienter med funktionell eller kvantitativ trombocytavvikelse, låg koagulationsfaktor eller som får antikoagulantia rekommenderas regelbunden övervakning av hemostas och mätning av blodkoagulationstiden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har inte utförts. En kliniskt signifikant interaktion med andra läkemedel som används i behandlingen av hypoxisk andningsinsufficiens går inte att utesluta baserat på tillgängliga data. Det är möjligt att Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas har en additiv effekt på risken att utveckla methemoglobinemi tillsammans med substanser som avger kväveoxid, såsom natriumnitroprussid och nitroglycerin. Kväveoxid har administrerats med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktanter och högfrekvensventilering. Studiedata tyder på att kväveoxid och kvävedioxid kan reagera kemiskt med surfaktant och/eller surfaktantproteiner.

Kombinerad användning med andra vasodilatorer (t.ex. sildenafil) har inte studerats i någon större omfattning. Tillgängliga data tyder på att samtidig användning kan ha ytterligare effekter på den centrala cirkulationen, det pulmonella arteriella trycket och högerkammarmfunktionen. Försiktighet ska iakttas om andra vasodilatorer som verkar via cGMP- eller cAMP-system används vid behandling med inhalerad kväveoxid.

Det finns ökad risk för methemoglobinbildning om läkemedel med känd tendens att öka koncentrationen av methemoglobin administreras samtidigt med kväveoxid (t.ex. alkylnitrat och sulfonamider). Substanser som ökar methemoglobinnivåerna ska därför användas med försiktighet under behandling med inhalerad kväveoxid. Prilokain kan orsaka methemoglobinemi när det administreras peroralt, parenteralt eller som lokal beredning. Försiktighet måste iakttas när kväveoxid ges samtidigt med läkemedel som innehåller prilokain.

Vid närvaro av syre oxideras kväveoxid snabbt till derivater som är toxiska för bronkialepiteliet och det alveolo-kapillära membranet. NO₂ är den förening som huvudsakligen bildas. Under behandling med kväveoxid ska koncentrationen av NO₂ vara < 0,5 ppm i ett dosintervall av kväveoxid som är < 20 ppm. Om NO₂-koncentrationen överstiger 1 ppm, ska kväveoxiddosen omedelbart reduceras. Se avsnitt 4.2 för information om monitorering av NO₂.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med kväveoxid saknas. Den potentiella risken för människa är okänd.

Det är okänt om kväveoxid utsöndras i bröstmjolk.

Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas ska inte användas under graviditet och amning. Passiv exponering för kväveoxid hos människa ska undvikas under graviditet och amning.

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Bildning av methemoglobinemi över det rekommenderade värdet (> 5 %) har också observerats vid användning av rekommenderade koncentrationer. Den lägre MetHb-reduktasaktiviteten hos nyfödda kan öka risken för utveckling av methemoglobinemi.

Efter abrupt utsättande av behandling med inhalerad kväveoxid har snabba rekyl- dvs. reboundeffekter rapporterats, såsom ökad sammandragning av blodkärlen i lungorna och hypoxemi som påskyndar kardiopulmonell kollaps. Patientens FiO₂-koncentration måste ökas och/eller behandling med inhalerad kväveoxid återupptas. Om möjligt ska behandling med inhalerad kväveoxid fortsätta tills den underliggande sjukdomen har förbättrats.

NO₂ bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid och syre vilket medför att NO₂ på detta sätt kan orsaka luftvägsinflammation och -skada. Data från djurförsök tyder också på att exponering för låga NO₂-nivåer ökar risken för luftvägsinfektion.

I en klinisk studie (NINOS) var behandlingsgrupperna likartade med hänsyn till risk och allvarlighetsgrad av intrakraniell blödning, grad IV-blödning, periventrikulär leukomalaci, hjärninfarkt, kramper som krävde antikonvulsiv behandling, pulmonell blödning eller gastrointestinal blödning.

I tabellen nedan visas reaktionerna som förekom i CINRGI-studien hos minst 5 % av de patienter som behandlats med kväveoxid. Skillnaderna i incidens av dessa biverkningar var inte statistiskt signifikanta när patienter behandlade med inhalerad kväveoxid jämfördes med patienter behandlade med placebo. Frekvensen för biverkningar är enligt följande konvention:

Mycket vanliga (> 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: trombocytopeni^a

Mindre vanliga: methemoglobinemi^a

Hjärtat

Ingen känd frekvens: bradykardi^b (efter abrupt utsättande av behandling)

Blodkärl

Vanliga: lågt blodtryck^{a, b, d}

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: atelektas^a

Ingen känd frekvens: hypoxi^{a, d}, dyspne^c, obehaglig känsla i bröstet^c, torr hals^c

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: huvudvärk^c, yrsel^f

a: Observation från klinisk studie

b: Observation från erfarenhet efter marknadsintroduktion

c: Observation från erfarenhet efter marknadsintroduktion, hälso- och sjukvårdspersonals observation efter oavsiktlig exponering

d: Data från säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning, effekterna har samband med plötsligt utsättande av användning av läkemedlet och/eller fel i tillförselsutrustningen. Snabba rekylreaktioner, såsom intensifierad pulmonell vasokonstriktion och hypoxi efter plötsligt utsättande av behandling med inhalerad kväveoxid har beskrivits, vilka kan orsaka kardiovaskulär kollaps.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Behandling med inhalerad kväveoxid kan leda till ökad methemoglobinnivå.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion av läkemedel som innehåller kväveoxid:

- huvudvärk i samband med miljöexponering
- hypotension i samband med abrupt utsättande av läkemedlet
- hypoxemi i samband med abrupt utsättande av läkemedlet och
- dosfel relaterade till tillförselsystemet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdosis av Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas uttrycker sig som ökade nivåer av methemoglobin och NO₂.

Förhöjd NO₂-koncentration i kroppen kan orsaka akut lungskada.

Methemoglobinemi minskar blodcirkulationens förmåga att tillföra syre. I kliniska studier behandlades NO₂-nivåer > 3 ppm eller methemoglobinnivåer > 7 % genom att kväveoxiddosen minskades eller att behandlingen avbröts.

Methemoglobinemi som inte förbättras efter dosreduktion eller utsättande av behandling kan behandlas med intravenöst vitamin C, intravenöst metylenblått eller blodtransfusion, baserat på den kliniska situationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod R07AX01

Kväveoxid bildas i många delar av kroppen. Den får den vaskulära glatta muskulaturen att slappna av genom att binda till hemdelen i cytosoliskt guanylatcyklas, aktivera guanylatcyklas samt öka de intracellulära nivåerna av cykliskt guanosin 3',5'-monofosfat, vilket medför vasodilatation. När kväveoxid inhaleras åstadkommer det selektiv pulmonell vasodilatation.

Kväveoxid förefaller öka det partiella trycket av arteriellt syre (PaO_2) genom att utvidga pulmonella blodkärl i mer ventilerade områden i lungan och på så vis omfördela pulmonellt blodflöde från områden med låga ventilations-/perfusionsförhållanden (V/Q) mot områden med normala förhållanden.

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) förekommer som en primär utvecklingsdefekt eller som ett sekundärt tillstånd till andra sjukdomar, såsom mekoniumaspirationssyndrom (MAS), pneumoni, sepsis, hyalinmembransjuka, kongenitalt diafragmabräck (CDH) och pulmonell hypoplasia. Vid dessa tillstånd är lungkärlmotståndet högt, vilket resulterar i sekundär hypoxemi vid till höger-vänstershunting av blodet genom den öppna ductus arteriosus och foramen ovale. Hos nyfödda med PPHN förbättrar kväveoxid syresättningen i blodet (vilket visas genom signifikanta ökningar av PaO_2).

Effektiviteten av kväveoxid har studerats hos fullgångna och nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt som resultat av flera olika etiologier.

I NINOS-studien randomiserades 235 nyfödda barn med hypoxisk andningssvikt till att få 100 % syre med ($n = 114$) eller utan ($n = 121$) kväveoxid, de flesta med en initial koncentration på 20 ppm med avvänjning om möjligt till lägre doser med en median exponeringsduration på 40 timmar. Syftet med denna dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studie var att fastställa, om behandling med inhalerad kväveoxid minskar förekomsten av dödsfall och/eller behovet av extrakorporeal membransyresättning (ECMO). Nyfödda med mindre än en full respons vid en dos på 20 ppm utvärderades med avseende på en respons på 80 ppm dos kväveoxid eller kontrollgas. Den sammanlagda incidensen av dödsfall och/eller initiering av ECMO (som en förutbestämd specificerad primär endpoint) påvisade en signifikant fördel för gruppen som behandlats med kväveoxid (46 % vs 64 %, $p = 0,006$). Studieresultaten visade även att en högre dos av kväveoxid inte gav ytterligare fördelar. De observerade biverkningarna var lika vanliga i båda grupperna. Uppföljningsstudierna vid 18-24 månaders ålder var liknande hos båda grupperna när det gällde mentala, motoriska, audiologiska och neurologiska utvärderingar.

I CINRGI-studien randomiserades 186 fullgångna eller nästan fullgångna nyfödda med hypoxisk andningssvikt till att få antingen kväveoxid ($n = 97$) eller kvävgas (placebo; $n = 89$) med en initial dos på 20 ppm. Avvänjning till 5 ppm gjordes i 4 till 24 timmar med en median exponeringsduration på 44 timmar. Behov av ECMO var en förutbestämd specificerad primär endpoint. Signifikant färre nyfödda i gruppen som behandlades med kväveoxid behövde mer sällan extrakorporeal membransyresättning jämfört med kontrollgruppen (31 % vs 57 %, $p < 0,001$). Kväveoxidgruppens syresättning förbättrades signifikant mätt med PaO_2 - och OI-värden samt alveolär-arteriell gradient ($p < 0,001$ för alla parametrar). För 2 (2 %) av de 97 patienter som behandlades med kväveoxid avslutades behandlingen på grund av methemoglobinnivåer som var > 4 %. Frekvensen och antalet biverkningar var liknande hos båda studiegrupperna.

Hos patienter som genomgår hjärtkirurgi ses ofta en ökning av pulmonellt arteriellt tryck som orsakas av pulmonell vasokonstriktion. Inhalerad kväveoxid har visats selektivt sänka det pulmonella vaskulära motståndet och minska det ökade pulmonella arteriella trycket. Detta kan öka högra

kammarens ejektionsfraktion. Dessa effekter leder till förbättrad blodcirkulation och syresättning av den pulmonella cirkulationen.

Kväveoxid reagerar kemiskt med syre och bildar kvävedioxid.

Kväveoxidmolekylen är reaktiv eftersom den har en oparad elektron. I biologisk vävnad kan kväveoxid bilda peroxinitrit och superoxid (O_2^-), ett instabilt ämne som kan orsaka vävnadsskada genom ytterligare redoxreaktioner. Dessutom har kväveoxid en tendens att binda till metalloproteiner och kan också reagera med SH-grupper i proteinbildande nitrosylföreningar. Den kliniska betydelsen av kväveoxids kemiska reaktivitet i vävnad är okänd. Studier visar att kväveoxid uppvisar farmakodynamiska effekter i lungorna med intraluftvägskoncentrationer så låga som 1 ppm.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos kväveoxid har studerats på vuxna. Kväveoxid absorberas systemiskt efter inhalation. Det mesta av den passerar genom lungans kapillärbädd, där den reagerar med hemoglobin som är syremättat till 60-100 %. Vid denna nivå av syremättnad reagerar kväveoxid företrädesvis med oxihemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. Vid låg syremättnad kan kväveoxid reagera med deoxihemoglobin och bilda nitrosylhemoglobin som omvandlas till kväveoxider och methemoglobin efter exponering för syre.

Inom lungorna kan kväveoxid reagera med syre och vatten och producera kvävedioxid respektive nitrit, vilket interagerar med oxihemoglobin och producerar methemoglobin och nitrat. De slutprodukter av kväveoxid som kommer in i systemcirkulationen är huvudsakligen methemoglobin och nitrat.

Methemoglobindisposition som en funktion av tid och koncentration av kväveoxidexponering har studerats hos nyfödda med andningssvikt. Methemoglobinkoncentrationerna ökar under de första 8 timmarna av kväveoxidexponering. De genomsnittliga methemoglobinnivåerna förblev lägre än 1 % i placebogruppen och i kväveoxidgrupper som fick 5 ppm och 20 ppm, men i kväveoxidgruppen som fick 80 ppm var nivåerna cirka 5 %. Methemoglobinnivåer över 7 % uppnåddes bara av patienter som fick 80 ppm kväveoxid, där de omfattade 35 % av gruppen. De maximala koncentrationerna av methemoglobin nådde i genomsnitt 10 ± 9 (standardavvikelse) per timme (median 8 timmar) hos dessa 13 patienter; men en patient överskred inte 7 % förrän efter 40 timmar.

Nitrat var den mest förekommande kväveoxidmetaboliten i urinen vilket svarade för > 70 % av den inhalede kväveoxiddosen. Nitrat utsöndras från plasma via njurarna med en hastighet som närmar sig den glomerulära filtrationshastigheten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier på gnagare avseende engångsdos visar att en dödlig dos av kväveoxid är cirka 300 ppm eller högre.

Studier av upprepad exponering visar att gnagare tål exponering för kväveoxid upp till 250 ppm koncentrationer.

Dödsorsaken är anoxi som beror på förhöjda koncentrationer av methemoglobin.

Methemoglobinvärden på mer än 30 % noterades hos djur som dött pga. exponering för kväveoxid. Tillfrisknande från methemoglobinemi sker snabbt; fullständigt tillfrisknande sker inom mindre än 24 timmar. Exponeringen för kväveoxid hade ingen märkbar effekt på 80 ppm-nivåerna.

Av de tester som utförts på hundar kan man dra slutsatsen att den dödliga koncentrationen är cirka 640 ppm kväveoxid under fyra timmar, medan doser på 320 ppm kväveoxid inte är dödliga.

I en liten studie på kaniner och människa observerades ungefär fördubblad blödningstid pga. inhaled kväveoxid.

Inga studier avseende reproduktionstoxicitet eller karcinogenicitet har utförts.

Mutagenicitet: Flera genotoxicitetsstudier har visat att kväveoxid har genotoxisk effekt i vissa testsystem. Som beskrivs i avsnitt 5.1 kan en del av denna toxicitet överföras via peroxinitrit. Eftersom höga kväveoxidkoncentrationer inte gör det möjligt att undvika förekomsten av NO₂, är det oklart om dessa effekter beror på kväveoxid eller på kvävedioxid som är känt för att vara genotoxisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kväve

6.2 Inkompatibiliteter

All utrustning som används vid tillförsel av kväveoxid, t.ex. kopplingar, slangar och doseringsanordningar, ska vara tillverkad av material som är lämpligt för användning tillsammans med gas.

När det gäller korrosion kan tillförselsystemet indelas i två områden:

1. från gasflaskans ventil till fuktaren (torr gas) och
2. från fuktaren till utloppet (fuktig gas som kan innehålla kvävedioxid).

Testerna visar att torra kväveoxidblandningar kan användas tillsammans med de flesta material. Kvävedioxid och fukt skapar dock en reaktionskänslig atmosfär. Av metallmaterial kan endast rostfritt stål rekommenderas. Testade polymerer som kan användas i system för tillförsel av kväveoxid är bland annat polyeten (PE) och polypropen (PP).

Butylgummi, polyamid och polyuretan får inte användas.

Polytrifluorkloretylen, hexafluorpropenvinylidensampolymer och polytetrafluoreten har använts i stor utsträckning tillsammans med ren kväveoxid och andra korrosionsframkallande gaser och det ansågs inte nödvändigt att testa dem.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Alla bestämmelser som gäller hantering av tryckkärl måste följas.

Förvara gasflaskorna inomhus i välventilerade utrymmen eller utomhus i välventilerade byggnader skyddade mot regn och solljus.

Skydda gasflaskan mot stötar, fall, oxidation och lättantändliga material, värme- och tändanordningar samt fukt.

Det är förbjudet att ansluta en gasflaska till system med centraldistribution, fast nät och uttag.

Förvaring på sjukhusapotek

Gasflaskorna ska förvaras på ett sådant ventilerat, rent låst ställe där endast medicinska gaser förvaras. På denna plats ska det finnas ett separat utrymme för förvaring av kväveoxidflaskor.

Förvaring på avdelningen

Gasflaskorna ska placeras på en plats med lämplig utrustning så att flaskorna hålls i upprätt ställning.

Transport av gasflaskor

Gasflaskor ska transporteras med lämplig utrustning för att skydda dem mot stötar och fall.

Då patienter som behandlas med Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas flyttas mellan sjukhus eller inne på sjukhus ska gasflaskorna vara ordentligt fastsatta för att hålla dem i upprätt ställning och för att undvika fall eller oavsiktliga effektförändringar. Särskild uppmärksamhet ska även ägnas fastsättningen av tryckregulatorn för att undvika risken för funktionsstörningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En gasflaska av aluminium, fylld med ett tryck av 150 bar och utrustad med en ventil av rostfritt stål med en utgångskoppling som är särskilt avsedd för inhalerad kväveoxid.

En 2-liters gasflaska av aluminium som ger 295 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 10-liters gasflaska av aluminium som ger 1 476 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 20-liters gasflaska av aluminium som ger 2 951 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

En 50-liters gasflaska av aluminium som ger 7 378 liter gas vid ett tryck av 1 bar vid 15 °C.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruks-/hanteringsanvisningar för Pulmonox AWO 0,1 % medicinsk gas

För att undvika olyckor ska följande instruktioner strikt följas:

- kontrollera att produkten är i gott skick före användning
- gasflaskorna ska vara ordentligt fastsatta för att undvika oavsiktliga fall
- ventilen får inte öppnas hårdhänt
- en gasflaska vars ventil inte är skyddad med lock eller hylsa får inte användas
- en specifik koppling med 30 mm gänga avsedd för medicinskt bruk, som är enligt kraven för ISO 5145 och en tryckregulator som tillåter ett tryck som är minst lika stort som 1,5 gånger gasflaskans maximala arbetstryck (225 bar) ska användas
- tryckregulatorn ska rengöras med en blandning av kväve-kväveoxid före varje ny användning för att förhindra inandning av NO₂
- en defekt ventil får inte repareras
- tryckregulatorn får inte spännas med tång, eftersom packningen kan krossas.

Utbildning för användning

Sjukhuspersonalens utbildning ska omfatta följande huvudpunkter.

Rätt installation och kopplingar

- Anslutningar till gasflaskan och ventilatorns patientventilationssystem.

Användning

- checklista för åtgärder som ska vidtas före användning (en serie åtgärder som ska vidtas innan patienten ansluts till systemet för att säkerställa att NO₂ har avlägsnats ur systemet)
- ställa in korrekt kväveoxidkoncentration för dosering
- ställa in övre och nedre larmgränser för NO-, NO₂- och O₂-övervakningsutrustning
- användning av reservsystem för manuell tillförsel
- lämpliga åtgärder för utbyte av gasflaskor och rengöring av systemet
- felsökning vid larmstörningar
- kalibrering av NO-, NO₂- och O₂-övervakningsutrustning
- åtgärder för kontroll av tillförselsystemet en gång i månaden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Woikoski Oy
Virransalmentie 2023
52920 Voikoski

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28325

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.11.2010/20.1.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2022