

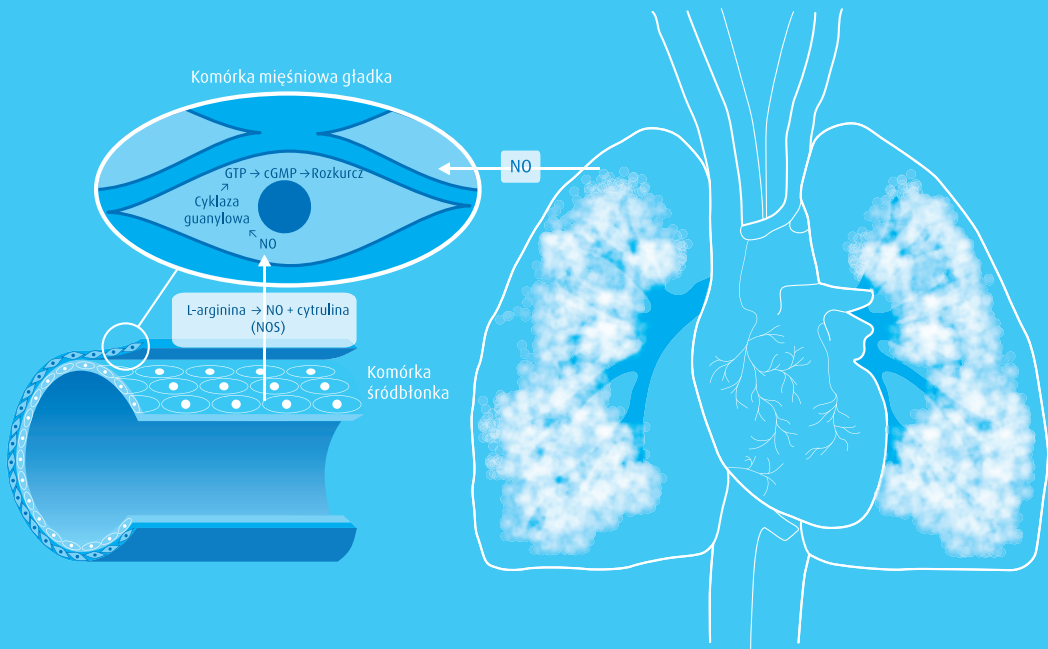
THE LINDE GROUP

Linde

Zrozumieć INOmax[®]

Wziewny tlenek azotu

Linde: Living healthcare



Selektywny wazodilatator naczyń płucnych

- Silny i selektywny wazodilatator naczyń płucnych. Obniża podwyższone ciśnienie w tętnicach płucnych.
- INOmax® poprzez wazodilatację tętnic płucnych poprawia przepływ płucny krwi nie wywołując efektu wazodilatacji w krążeniu systemowym.¹
- Obniża ciśnienie w tętnicach płucnych, a tym samym zmniejsza obciążenie następcze (ang. afterload) prawej komory serca.²
- Łagodzi zaburzenia wentylacji / perfuzji związane z hipoksemią.³
- Poprawia oksygenację mierzoną za pomocą ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej tętniczego i wskaźnika oksygenacji.⁴
- Natychmiastowy efekt rozpoczęcia działania i zakończenia działania, natychmiastowa inaktywacja poprzez związanie się z hemoglobina.²

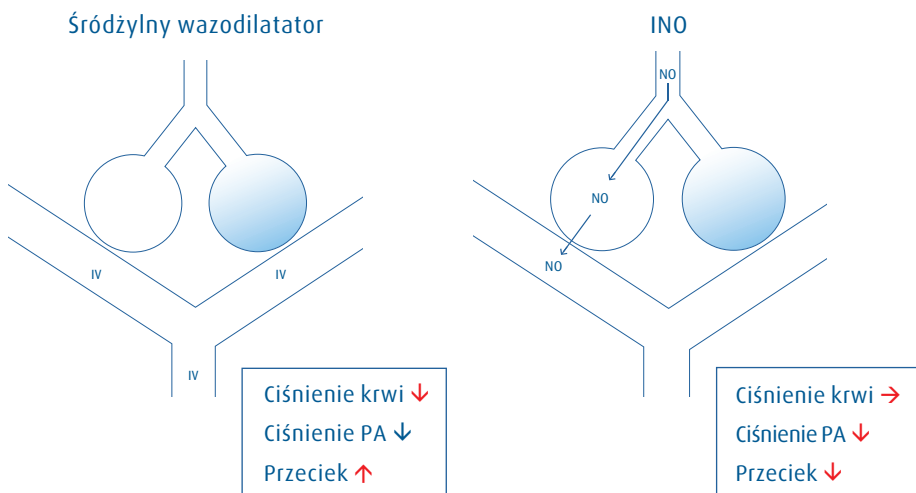
Wskazania do stosowania INOmax

Wskazania terapeutyczne:

INOmax, łącznie ze wspomaganiem oddechu oraz innymi odpowiednimi substancjami aktywnymi jest wskazany:

- W terapii noworodków ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksemiczną niewydolnością oddechową z towarzyszącymi klinicznymi lub stwierdzonymi w echokardiografii objawami nadciśnienia płucnego, aby poprawić oksygenację i zmniejszyć konieczność użycia pozaustrojowego utlenowania krwi ECMO (ang. ECMO – extracorporeal membrane oxygenation).
- Jako element terapii około- i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0-17 roku życia w zabiegach kardiochirurgicznych, aby wybiórczo obniżyć podwyższone ciśnienie w tętnicach płucnych i poprawić funkcję prawej komory oraz oksygenację.

Mechanizm działania INOmax jako selektywnego wazodilatatora tętnic płucnych.



Badania i odkrycie ERDF / tlenku azotu doprowadziły do przyznania Nagrody Nobla.

Śledząc ewolucję wziewnego tlenku azotu, jako formy terapii, należy cofnąć się do wysiłku, jaki w swoje badania włożyli trzej badacze: Robert F. Furchgott, Louis Ignarro i Ferid Murad, którzy otrzymali Nagrodę Nobla z zakresu fizjologii w medycynie w 1998 roku. Trójkę naukowców nagrodzono za ich odkrycia dotyczące tlenku azotu, jako cząsteczki sygnalizacyjnej w układzie sercowo-naczyniowym. Wykazano, że tlenek azotu może rozkurczać komórki mięśniówki gładkiej w ścianach naczyń krwionośnych, co umożliwia zwiększenie przepływu krwi w dobrze wentylowanych częściach płuc i poprawę pochłaniania tlenu. Naukowcem, który przyczynił się do rozwoju wziewnego tlenku azotu jest Salvador Moncada. Udowodnił on, że tlenek azotu jest wytwarzany przez komórki śródbłonna

naczyniowego oraz, że z tego powodu działanie tlenku azotu może wyjaśnić działania czynnika rozkurczowego pochodzenia śródbłonkowego (ang. EDRF – Endothelium-Derived Relaxing Factor).

Odkrycia te otworzyły nowe możliwości w terapii i diagnostyce pacjentów w przypadku różnych chorób. Kolejne badania potwierdziły istotne znaczenie tlenku azotu dla układu sercowo-naczyniowego oraz w kluczowych funkcjach biologicznych organizmu.





Czynnik rozkurczowy pochodzenia śródbłonkowego (EDRF) wytwarzany i uwalniany przez tętnice i żyły to tlenek azotu.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc Natl Acad Sci, USA, 1987 Dec; 84 (24): 9265-9

Na podstawie wyników tego badania wiemy, że NO ma wiele zastosowań klinicznych:

1. NO odgrywa istotną rolę w sygnalizacji między komórkami nerwowymi w mózgu.
2. NO bierze udział w procesach obronnych przed infekcjami bakteryjnymi i pasożytniczymi.
3. NO może wzmacniać wrażenia węchowe.
4. NO jest uwalniany w zwiększonych ilościach w trakcie procesu zapalnego. Jest to właściwość, którą można wykorzystać do celów diagnostycznych.
5. NO poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych zapoczątkowuje wzwód prącia.
6. Hipoksemiczna niewydolność oddechowa (ang. HRF – Hypoxic respiratory failure) u noworodków z niewydolnością oddechową urodzonych o czasie i niemal o czasie z utrwalonym nadciśnieniem płucnym (ang. PPHN –).
7. Obniża wybiórczo nadciśnienie płucne w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych u dzieci oraz u osób dorosłych.



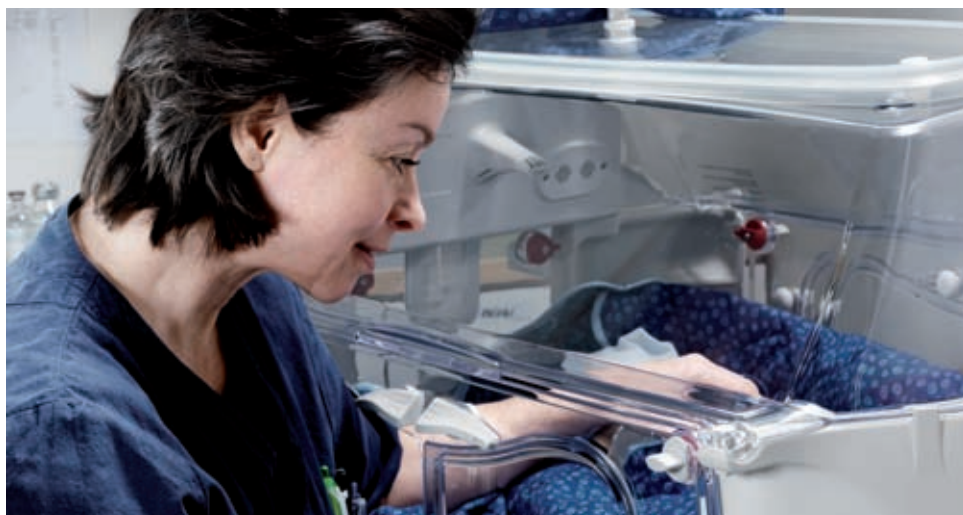
Opieka nad noworodkami

Wskazania terapeutyczne:

INOmax, łącznie ze wspomaganiem oddechu oraz innymi odpowiednimi substancjami aktywnymi jest wskazany:

- W terapii noworodków ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksemiczną niewydolnością oddechową z klinicznymi lub echokardiograficznymi cechami nadciśnienia płucnego, w celu poprawy oksygenacji oraz zmniejszenia zapotrzebowania na pozaustrojowe utlenowanie krwi.

Wczesne badania pokazały, że terapia z wykorzystaniem wziewnego tlenu azotu prowadziła do wyraźnej poprawy oksygenacji u noworodków urodzonych o czasie z utrwalonym nadciśnieniem płucnym. Wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne potwierdziły następnie, że terapia wziewnym tlenkiem azotu zmniejsza potrzebę zastosowania ECMO: ryzykownej, wysoce inwazyjnej formy terapii noworodków urodzonych o czasie z hipoksemiczną niewydolnością oddechową (HRF).



Dowody kliniczne

NINOS

Grupa NINOS (ang. Neonatal Nitric Oxide Study Group)

Wziewny tlenek azotu u noworodków urodzonych o czasie i urodzonych prawie o czasie z HRF.⁵

Skuteczność INOmax została potwierdzona w dwóch zasadniczych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych na grupie 421 noworodków z HRF.

CINRGI

Grupa badawcza CINRGI (Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group)

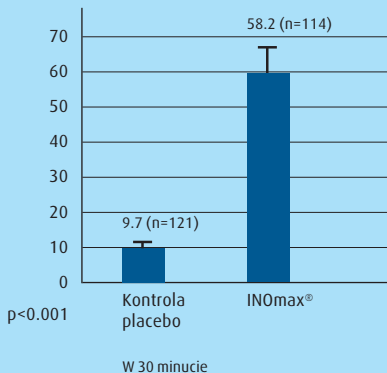
Terapia niskimi dawkami tlenu azotu w utrwalonym nadciśnieniu płucnym noworodków.⁶

INOmax istotnie poprawia oksygenację i zmniejsza częstotliwość zgonów lub konieczność stosowania ECMO u noworodków urodzonych o czasie i prawie o czasie z HRF.

Badanie NINOS

Zmiany w PaO₂ po rozpoczęciu podawania INOmax® ± błąd standardowy⁴

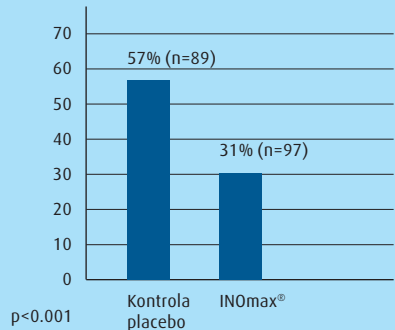
Zmiana w PaO₂ (mm Hg)



Badanie CINRGI

Zastosowanie ECMO

Odsetek pacjentów, u których zastosowano ECMO



Kardiologia

Wskazania terapeutyczne:

IN0max, łącznie ze wspomaganiem oddechu oraz innymi odpowiednimi substancjami aktywnymi jest wskazany:

- Jako część terapii około- i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u osób dorosłych oraz noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0-17 roku życia w zabiegach kardiologicznych, aby wybiórczo obniżyć podwyższone ciśnienie w tętnicach płucnych i poprawić funkcję prawej komory oraz oksygenację.

IN0max w praktyce klinicznej wykorzystywany jest w procedurach kardiologicznych u dzieci i dorosłych przez ponad 10 lat. Ocena jego działania klinicznego i profilu bezpieczeństwa na podstawie opublikowanych raportów klinicznych przeprowadzono w stosunku do rejestracji produktu w różnych wskazaniach.

U pacjentów poddanych zabiegom kardiologicznym często obserwowanym zjawiskiem jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej spowodowany skurczem naczyń płucnych. Wykazano, że IN0max w sposób wybiórczy zmniejsza opór naczyń płucnych i obniża podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Może to doprowadzić do zwiększenia frakcji wyrzutowej prawej komory. Działanie to z kolei prowadzi do poprawy krążenia krwi.

Wpływ, jaki wywiera na ciśnienie płucne daje istotne efekty kliniczne takie jak:

Efekty kliniczne

1. Natychmiastowe, wybiórcze obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej
2. Zmniejszenie oporu naczyniowego tętnic płucnych z minimalnym wpływem na systemowe ciśnienie krwi.
3. Skuteczny, wybiórczy wazodilatator po zabiegach kardiologicznych o następujących skutkach
– poprawa funkcji prawej komory i oksygenacji

Dowody kliniczne

1. Dzieci poddane chirurgicznym zabiegom korygującym (CHD)

- Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. *Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study.* Lancet. 2000 Oct 28; 356 (9240): 146
- Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, Hanley FL, Silverman NH, Cahalan MK. *The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease.* Anesth Anal. 1998 Ul; 87 (1): 46-51
- Goldman, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ *Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations.* Ann Thorac Surg. 1995 Aug; 60 (2): 300-5; discussion 306.

2. Osoby dorosłe poddane zabiegom kardiokirurgicznym

- Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, Cody RP, Krause TJ. *Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients.* J Clin Anesth. 2001 Jun; 13 (4): 281-6.
- Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. *Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension.* Anesthesiology. 1992 Nov; 77 (5): 880-3.

3. Transplantacje serca

- Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, Grubhofer G, Hiesmayr M. *Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation.* Anesth Analg. 2000 Mar; 90 (3): 523-30.
- Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, Khan T, Massin EK, Frazier OH. *Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates.* J Heart Lung Transplant. 2005 Jun; 24 (6): 690-5.

4. Badania przeglądowe

- German P. et al. *Inhaled nitric oxide in adults: European Expert recommendations.* Int Care Medicine (2005) 31: 1029-1041
- Barr FE, Macrae D. *Inhaled nitric oxide and related therapies.* Pediatr Crit Care Med. 2010 Mar; 11 (2 Suppl): S30-6. Badanie przeglądowe

Badania kliniczne, w których stosowano INOmax w procedurach kardiochirurgicznych u dzieci

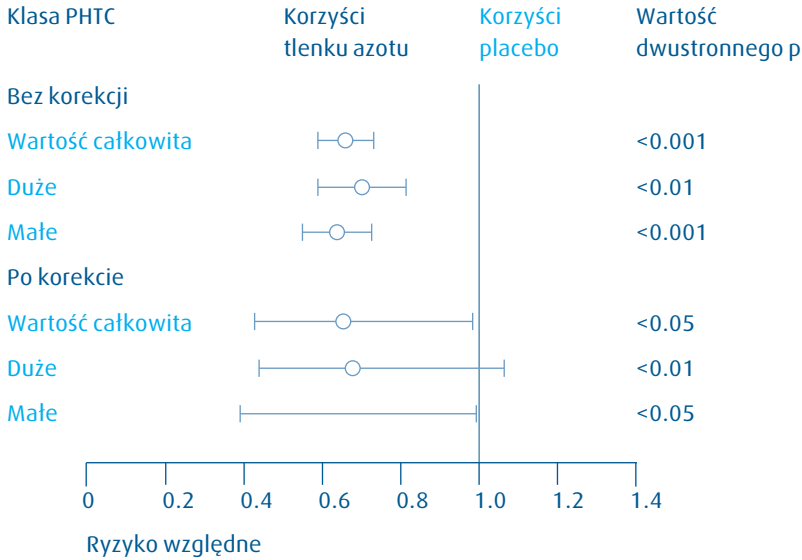
Wziewny tlenek azotu a profilaktyka nadciśnienia tętniczego po leczeniu chirurgicznym wrodzonych wad serca: randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą.

Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celemajer DS. *Lancet*. 2000 Oct 28; 356 (9240): 146

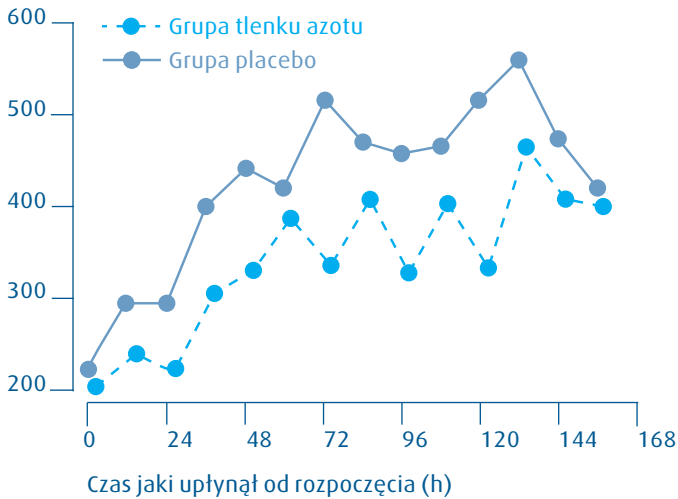
Streszczenie

WYNIKI: W porównaniu z placebo, u niemowląt otrzymujących wziewny tlenek azotu rzadziej dochodziło do PHTC (średnio cztery [IQR 0-12] w porównaniu z siedmioma [1-19]; ryzyko względne bez korekcji 0,66, $p < 0,001$, skorygowane dla dyspersji 0,65, $p = 0,045$) i obserwowano krótszy czas do osiągnięcia kryteriów umożliwiających rozintubowanie (80 [38-121] w porównaniu do 112 godzin [63-164]. $P = 0,019$). Czas potrzebny u niemowląt do odstawienia gazu ocenianego w badaniu był o 35% dłuższy w grupie tlenu azotu niż w grupie placebo ($p = 0,19$), ale całkowity czas stosowania gazu ocenianego w badaniu nadal był o 30 godzin krótszy w grupie tlenu azotu (87 [43-125] w porównaniu do 117 godzin [67-168], $p = 0,023$). Nie było istotnych incydentów natury toksycznej.

INTERPRETACJA: U niemowląt obciążonych wysokim ryzykiem nadciśnienia płucnego, rutynowe zastosowanie wziewnego tlenu azotu po leczeniu kardiochirurgicznym wrodzonych wad serca może obniżyć ryzyko przełomów nadciśnienia płucnego i skrócić okres pooperacyjny, nie wywierając działań toksycznych.



Rycina 2: Względne ryzyko (95% CI) PHTC w grupie tlenu azotu w porównaniu z grupą placebo.



Rycina 4: Średnia wartość wskaźnika oporności naczyń płucnych w grupach dwóch różnych terapii po zabiegu chirurgicznym, aż do uzyskania stanu umożliwiającego rozintubowanie.

Wpływ wziewnego tlenu azotu na pooperacyjne nadciśnienie płucne u niemowląt i dzieci poddanych leczeniu kardiologicznemu wrodzonych wad serca.

Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, Hanley FL, Silverman NH, Cahalan MK. *Anesth Analg*. 1998 Jul; 87 (1): 46-51

Streszczenie

Rola wziewnego tlenu azotu w bezpośrednim okresie po odłączeniu od krążenia pozaustrojowego, po kardiologicznym leczeniu wrodzonych wad serca nie jest do końca jasna. W kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą testowaliśmy hipotezę, czy wziewny tlenek azotu (NO) obniża nadciśnienie płucne bezpośrednio po chirurgicznym leczeniu wrodzonych wad serca u 40 pacjentów z potwierdzonym w okresie przedoperacyjnym nadciśnieniem płucnym (średnie ciśnienie w tętnicach płucnych [ang. MPAP – mean pulmonary arterial pressure] przekraczające 50% średniego ciśnienia tętniczego ogólnoustrojowego [ang. MSAP – mean systemic arterial pressure]). Pacjentów prowadzono następnie w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), aby udokumentować częstotliwość występowania ciężkiego nadciśnienia płucnego. Spośród ocenianych pacjentów 36% (n = 13) po zastosowanym krążeniu pozaustrojowym miało ciśnienie MPAP > 50% MSAP. U tych pacjentów wziewny NO obniżał MPAP o 19% (P = 0,008) w porównaniu do wzrostu o 9%, obserwowanego w grupie placebo.

Nie zaobserwowano żadnego wpływu na wartość MPAP u pacjentów, u których po pomostowaniu nie doszło do nadciśnienia płucnego (n = 23). Wziewny NO potrzebny był pięć razy w OIOM, zawsze u pacjentów, u których zastosowano krążenie pozaustrojowe, po którym pojawiło się nadciśnienie płucne (5 z 13 [38%] w porównaniu do 0 z 23).

Uważamy, że u niemowląt i dzieci poddanych zabiegowi kardiologicznemu z powodu wrodzonych wad serca, wziewny NO selektywnie obniża MPAP po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym i nie działa na pacjentów, u których po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego nie doszło do nadciśnienia płucnego. Następstwa: w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, wziewny tlenek azotu wybiórczo obniżał ciśnienie w tętnicach płucnych u pacjentów pediatrycznych, u których doszło do nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w naczyniach płucnych), bezpośrednio po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego i leczeniu chirurgicznym.

Tlenek azotu działa skuteczniej niż prostacyklina w nadciśnieniu płucnym po zabiegach

Goldman, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug; 60 (2): 300-5; discussion 306.

Streszczenie

Podsumowanie: Ciężkie nadciśnienie płucne nadal odpowiada za wskaźniki chorobowości i umieralności u dzieci po operacjach serca. Celem niniejszego badania było porównanie właściwości wazodilatacyjnych wziewnego tlenku azotu, nowego leku rozszerzającego naczynia płucne z dożylną prostacykliną w terapii ciężkiej postaci nadciśnienia płucnego.

Metody: W randomizowanym, prospektywnym, naprzemiennym badaniu, trzynaścioro dzieci (w wieku od 3 dni do 12 miesięcy) z ciężkim nadciśnieniem płucnym po operacjach kardiochirurgicznych leczono za pomocą wziewnego tlenku azotu (20 ppm × 10 minut) oraz dożylną prostacykliny (20 ng/kg/min × 10 minut).

Wyniki: Zastosowanie zarówno tlenku azotu jak i prostacykliny prowadziło do obniżenia ciśnienia w tętnicach płucnych, pomimo że średnie ciśnienie w tętnicach płucnych było zdecydowanie niższe podczas terapii tlenkiem azotu (28,5 +/- 2,9 mm Hg) niż w trakcie leczenia prostacykliną (35,4 +/- 2,1 mm Hg; $p < 0,05$). Średni stosunek ciśnienia płucnego do ciśnienia systemowego był również niższy podczas leczenia tlenkiem azotu niż gdy podawano prostacyklinę (0,46 +/- 0,04 w porównaniu do 0,68 +/- 0,05; $p < 0,01$). Spowodowane to było w głównej mierze faktem, że tylko prostacyklina prowadzi do obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego.

Wnioski: Wziewny podtlenek azotu był bardziej skutecznym i selektywnym wazodilatatorem niż prostacyklina i należy go uwzględnić jako preferowaną formę terapii w leczeniu ciężkiego, pooperacyjnego nadciśnienia płucnego.

Osoby dorosłe poddane zabiegom kardiochirurgicznym

Reakcja na dawkę tlenu azotu u dorosłych poddanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, Cody RP, Krause TJ. *J Clin Anesth.* 2001 Jun; 13(4): 281-6.

Streszczenie

Cele badania: Określenie odpowiedzi na dawkę tlenu azotu u dorosłych pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Projekt: Prospektywne randomizowane badanie bez zaślepienia.

Warunki: Uniwersytecki szpital kliniczny.

Pacjenci: 62 kolejnych pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych z objawami nadciśnienia płucnego bezpośrednio przed indukcją znieczulenia.

Interwencje: Osoby biorące udział w badaniu na podstawie randomizowanej alokacji numerów przydzielono do grupy otrzymującej jedną z pięciu dawek wziewnego tlenu azotu w trakcie odłączania krążenia pozaustrojowego (ang. CPB – cardiopulmonary bypass; tzn. metoda zastąpienia przepływu krwi przez tętnice płucne). Pacjenci w Grupie 1 (n = 11) otrzymywali wziewny tlenek azotu w dawce 10 ppm, w Grupie 2 (n = 12) otrzymywali N₂O w dawce 20 ppm, w Grupie 3 (n = 12) w dawce 30 ppm, a w Grupie 4 (n = 12) w dawce 40 ppm. W piątej grupie (n = 15) pacjenci nie otrzymywali tlenu azotu. Piąta grupa pacjentów była grupą kontrolną i stosowano w niej wyłącznie terapię milrynonem. Pacjentom w sposób randomizowany przydzielonych do grupy milrynonu pierwszą dawkę leku podawano w postaci bolusa (50 µg/kg) na 15 minut przed odłączeniem od CPB. Następnie milrynon podawano w dawce podtrzymującej 0,5 µg/kg/min na sali operacyjnej.

Kontrolowano przebieg znieczulenia, zabiegu chirurgicznego i CBP. Zgodnie z algorytmem terapeutycznym, u wszystkich pacjentów konieczne było zastosowanie substancji wazoaktywnych.

Pomiary: Podczas całego zabiegu operacyjnego monitorowano akcję serca, średnie ciśnienie tętnicze, opór naczyń płucnych (ang. PVR – pulmonary vascular resistance), opór naczyń obwodowych, wskaźnik sercowy oraz frakcję wyrzutową prawej komory.

Główne wyniki: Między pięcioma grupami terapeutycznymi nie stwierdzono istotnych różnic w danych demograficznych, wyjściowych wartościach parametrów hemodynamicznych, procedurach chirurgicznych, przebiegu CBP ani w stosowaniu leków o działaniu inotropowym lub wazoaktywnym. Odsetkowy spadek PVR w trakcie terapii za pomocą tlenu azotu w porównaniu z wartościami początkowymi nie różnił się istotnie pomiędzy grupami (10 ppm = 38%, 20 ppm = 50%, 30 ppm = 44%, 40 ppm = 36%, milrynon = 58%, p = 0,86).

Wnioski: Terapia tlenkiem azotu łączyła się z istotnym obniżeniem wskaźnika PVR we wszystkich grupach pacjentów. Dawki powyżej 10 ppm nie wiązały się z większym obniżeniem napięcia naczyń płucnych. Ze względu na fakt, że toksyczność tlenu azotu ma związek z wielkością zastosowanej dawki, dlatego wydaje się, że dawki przekraczające 10 ppm nie są uzasadnione w tej populacji pacjentów.

Wziewny tlenek azotu po wymianie zastawki mitralnej u pacjentów z przewlekłym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. *Anesthesiology*. 1992 Nov; 77 (5): 880-3

Streszczenie

U pacjentów z chorobą zastawki mitralnej może rozwinąć się nadciśnienie w tętnicach płucnych, które utrzymuje się po wymianie zastawki mitralnej. W 1987 roku opisano, że tlenek azotu jest istotnym czynnikiem odgrywającym rolę w aktywności EDRF. Następnie opisano, że NO jest selektywnym wazodilatatorem u zwierząt i u ludzi. Z tego powodu przeprowadziliśmy badanie efektu wazodilatacyjnego wziewnego NO u pacjentów z łagodnym nadciśnieniem w tętnicach płucnych po wymianie zastawki mitralnej. W badaniu wzięło udział sześciu pacjentów po wymianie zastawki mitralnej z powodu stenozy ze średnim ciśnieniem w tętnicach płucnych powyżej 25 mmHg w ciągu 24 godzin po zabiegu chirurgicznym. Podczas mechanicznej wentylacji z FIO_2 0,5, NO (36,8 – 38,4 ppm) podawano wziewnie przez 10 minut. Parametry hemodynamiczne rejestrowano przed podaniem NO oraz w 10 min i 30 min po zakończeniu inhalacji NO. Statystycznie istotna ($P < 0,05$) reakcja hemodynamiczna na wziewny NO polegała na przemijającym spadku skurczowego (-10%), rozkurczowego (-8%) i średniego (-10%) ciśnienia w tętnicach płucnych, spadku oporu naczyń płucnych (-22%), wzroście saturacji O_2 w mieszanej hemoglobinie żyłnej (+6%) oraz

na spadku różnicy tętniczo-żylną zawartości O_2 (-7%). W trakcie inhalacji NO nie obserwowano zmian w tętniczym ciśnieniu systemowym ani w płucnym ciśnieniu zaklinowania. Poziom methemoglobiny utrzymywał się $< 1\%$. Inhalacja NO w takim stężeniu przez 10 minut prowadzi do przemijającej wazodilatacji tętnic płucnych i poprawy wskaźników hemodynamicznych u pacjentów z łagodnym, przewlekłym nadciśnieniem płucnym po wymianie zastawki mitralnej.



Przeszczepy serca

Wziewny tlenek azotu zmniejsza opór naczyń płucnych skuteczniej niż prostaglandyna E1 podczas przeszczepu serca.

Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, Grubhofer G, Hiesmayr M. *Anesth Analg*. 2000 Mar; 90(3): 523-30.

Streszczenie

Przeszczep serca u pacjentów ze zwiększonym oporem naczyń płucnych często wiąże się z niewydolnością prawej komory serca po odłączeniu od krążenia pozaustrojowego. Dlatego porównywaliśmy potencjał prostaglandyny E1 (PGE1) i wziewnego tlenu azotu w obniżaniu oporu naczyń płucnych podczas transplantacji serca. Pacjenci poddani ortotopowemu przeszczepowi serca w przebiegu zastoinowej niewydolności serca, zostali w sposób randomizowany przydzieleni do grupy otrzymującej infuzję z PGE1 w dawce 8 ng/kg/min, rozpoczynając na 10 min przed odłączeniem od krążenia pozaustrojowego (CPB) (n = 34) lub do grupy, w której stosowano wziewny tlenek azotu w dawce 4 ppm, z rozpoczęciem podawania NO tuż przed odłączeniem pacjenta od CPB (n = 34). Dawkowanie obu leków zwiększano etapami o ile było to konieczne i odstawiano po upływie 6 godzin po zabiegu operacyjnym. Parametry hemodynamiczne rejestrowano po indukcji znieczulenia, w 10 i 30 minucie po odłączeniu CPB oraz w 1 i 6 godzinie w okresie pooperacyjnym. Bezpośrednio po odłączeniu CPB, opór naczyń płucnych był zredukowany niemal o połowę w grupie tlenu azotu, a obniżony jedynie o 10% w grupie PGE1.

Ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się o około 30% podczas inhalacji tlenu azotu, ale jedynie o około 16% w trakcie infuzji PGE1.

Po upływie sześciu godzin od operacji, opór naczyń płucnych i ciśnienie w tętnicy płucnej były podobne w obydwu grupach. Stosunek między oporem naczyń płucnych a oporem naczyń krążenia systemowego był zdecydowanie niższy u pacjentów leczonych tlenkiem azotu we wszystkich punktach oceny po odłączeniu od krążenia pozaustrojowego. W odróżnieniu od tego u pacjentów, którym podawano PGE1 stosunek oporu naczyniowego naczyń płucnych do systemowych wzrósł w przybliżeniu o 30%. Wskaźniki takie jak rzut serca (ang. CO – cardiac output), akcja serca, średnie ciśnienie tętnicze, ciśnienie w prawym przedsionku i ciśnienie zaklinowania nie różniły się pomiędzy tymi dwoma grupami. Odłączenie od CPB było udane u wszystkich pacjentów przydzielonych do inhalacji tlenu azotu, a w odróżnieniu od tego, odstawienie CPB nie udało się u sześciu pacjentów przydzielonych do grupy PGE1 (P = 0,03). NASTĘPSTWA: Inhalacje tlenkiem azotu wybiórczo obniża opór naczyń płucnych oraz ciśnienie w tętnicy płucnej bezpośrednio po przeszczepie serca, co ułatwia odłączenie od krążenia pozaustrojowego.

Tlenek azotu w porównaniu z prostaglandyną E1 w obniżaniu nadciśnienia płucnego u kandydatów do przeszczepu serca.

Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, Khan T, Massin EK, Frazier OH. J Heart Lung Transplant. 2005 Jun; 24(6): 690-5

Streszczenie

Podsumowanie: Naszym celem było bezpośrednie porównanie wpływu prostaglandyny E1 i tlenku azotu (NO) w trakcie badania odwracalności nadciśnienia płucnego u kandydatów do przeszczepu serca. Metody: Do naszego badania włączyliśmy 19 kandydatów do przeszczepu serca, którzy spełniali co najmniej 1 z 3 kryteriów: Opór naczyń płucnych (PVR) > 4 jednostek Wood'a; gradient transpulmonarny (ang. TPG – transpulmonary gradient) > 12 mmHg lub skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. PAP – pulmonary artery pressure) > 60 mmHg. Pacjenci w sposób randomizowany zostali przydzieleni do grupy otrzymującej albo PGE1 (0,05, 0,2 i 0,5 µg/kg/min) albo NO (40, 60 i 80 ppm) ze skrzyżowaniem do grupy drugiego leku po otrzymaniu maksymalnej dawki pierwszego z nich.

Wyniki: W grupie PGE1 TPG uległ obniżeniu o 21% (wartość początkowa 20,3 +/- 6,8 mmHg; wartość końcowa 16,0 +/- 7,0 mmHg) w porównaniu z 34% spadkiem w grupie NO (wartość początkowa 20,8 +/- 6,2 mmHg; wartość końcowa 13,8 +/- 5,4 mmHg) (p = 0,13). PVR obniżył się o 42% w grupie PGE1 (wartość początkowa 6,2 +/- 4,0 jednostek Wooda; wartość końcowa 3,6 +/- 1,8 jednostek

Wooda) i o 47% w grupie NO (wartość początkowa 6,0 +/- 3,9 jednostek Wooda; wartość końcowa 3,2 +/- 1,6 jednostek Wooda) (p = 0,87). Średnie ciśnienie systemowe uległo obniżeniu w grupie PGE1 (wartość początkowa 76,1 +/- 10,5 mmHg; wartość końcowa 69,4 +/- 12,2 mmHg; -9%), ale nie obniżyło się w grupie NO (wartość początkowa 70,2 +/- 14,7 mmHg; wartość końcowa 71,6 +/- 10,9 mmHg; +2%) (p = 0,01). TPG uległ obniżeniu o < 12 mmHg u 14 pacjentów. Spośród nich 6 (46%) zareagowało zarówno na PGE1 jak i na NO, 4 (27%) zareagowało tylko na PGE1 i 4 (27%) zareagowało tylko na NO.

Wnioski: Wpływ PGE1 i NO na nadciśnienie płucne jest porównywalny, przy czym PGE1 działa bardziej hipotensyjnie na ciśnienie systemowe. Ze względu na różnorodną odpowiedź pacjentów na leczenie zalecamy ocenę farmakologiczną raczej kilku leków, a nie jednego pod kątem odwracalności nadciśnienia płucnego.

Jednolity profil bezpieczeństwa

1. Szacuje się, że dotychczas około 300 000 pacjentów stosowało INOmax.
2. INOmax został zatwierdzony do stosowania w leczeniu PPHN u noworodków od 2001 roku i stał się standardem terapii w leczeniu hipoksemicznej niewydolności oddechowej.
3. Nie potwierdzono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności stosowania INOmax u przedwcześnie urodzonych noworodków przed 34 tygodniem ciąży.
4. Wziewny tlenek azotu był przedmiotem wielu badań dotyczących operacji kardiochirurgicznych dzieci i osób dorosłych. Nie zaobserwowano w tych badaniach żadnych poważnych aspektów dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem wziewnego tlenu azotu u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym.
5. Nie pojawiły się żadne nowe aspekty związane z bezpieczeństwem dotyczące stosowania tlenu azotu w ocenie bezpieczeństwa w okresie postmarketingowym.

W charakterystyce produktu leczniczego umieszczono szczegółowe informacje dotyczące leku. Jest ona dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. EMEA – European Medicines Agency, www.ema.europa.eu).

Środki ostrożności

Należy uwzględnić korzyści w stosunku do obecnego ryzyka.

- Działania niepożądane związane z leczeniem INOmax są obserwowane rzadko.
- Większość działań niepożądanych jest uzależniona od wielkości dawki

Istnieje ryzyko wystąpienia:

1. Efekt z odbicia – gwałtowne odstawienie wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do skurczu naczyń płucnych. Aby zapobiec efektowi z odbicia należy przeprowadzać powolną, stopniową procedurę odstawiania leku.
2. Tworzenie się methemoglobiny jest wprost proporcjonalne do stężenia NO. Wzrost stężenia methemoglobiny zmniejsza zdolności transportowe tlenu. Z tego powodu zaleca się stosowanie możliwie jak najniższej dawki.
3. Powstawanie NO₂ – monitoring za pomocą odpowiedniego urządzenia podającegogo. Należy temu zapobiegać minimalizując kontakt NO z wysokimi wartościami FiO₂.
4. Zaburzenia hemostazy i potencjalny wpływ na płytki krwi – kontrola parametrów hemostazy.
5. Nasilone działanie spowodowane terapią łączoną z innymi lekami wazoaktywnymi działającymi na cGMP i cAMP nie było dokładnie badane. Podczas terapii łączonej należy ściśle kontrolować parametry hemodynamiczne i utlenowanie krwi.

INO nie należy stosować u:

6. Pacjentów z zaburzeniami funkcji lewej komory ze względu na ryzyko niewydolności lewokomorowej.
7. Przeciwwskazany u noworodków zależnych od przecieku krwi z prawej do lewej połowy serca.

Charakterystyka produktu leczniczego

1. Nazwa produktu leczniczego

INOmax 400 ppm mol/mol gaz do inhalacji

2. Skład jakościowy i ilościowy

Tlenek azotu (NO) 400 ppm mol/mol.

Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięcilitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Gaz do inhalacji.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy INOmax, razem ze wspomaganie oddychania i innymi odpowiednimi substancjami czynnymi, jest wskazany:

- w leczeniu noworodków urodzonych ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksyjną niewydolnością oddechową, związaną ze stwierdzonym klinicznie lub echokardiograficznie nadciśnieniem płucnym, i stosowany w celu poprawy utlenowania i zmniejszenia potrzeby zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej.
- jako część terapii okołoperacyjnego i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku 0-17 lat poddanych operacji serca w celu selektywnego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawienia czynności prawej komory serca oraz utlenowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie intensywnej opieki medycznej udzielanej noworodkom. Stosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do oddziałów neonatologicznych, których personel posiada odpowiednie przeszkolenie w zakresie stosowania zestawów inhalacyjnych do tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie na podstawie zalecenia neonatologa.

Produkt leczniczy INOmax należy stosować w wentylowanych noworodków, u których przewiduje się wspomaganie oddychania przez okres >24 godzin. Produkt leczniczy INOmax należy stosować tylko wtedy, gdy zastosowano optymalne metody wspomaganie oddechowego. Oznacza to optymalizację objętości oddechowej/ciśnienia oddechowego i upowietrzenia płuca (surfaktant, wentylacja z wysoką częstotliwością i dodatnie ciśnienie końcowo-oddechowe).

Nadciśnienie płucne związane

z operacją serca

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie anestezjologii i intensywnej opieki medycznej po zabiegach kardiotorakochirurgicznych. Zalecenie stosowania powinno zostać ograniczone do tych oddziałów kardiotorakochirurgii, które posiadają odpowiednie przeszkolenie w zakresie obsługi systemu podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza specjalisty anestezjologii lub intensywnej terapii.

Dawkowanie

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (PPHN)

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego INOmax wynosi 20 ppm i dawki tej nie należy przekraczać. W głównych badaniach klinicznych dawka początkowa wynosiła 20 ppm. Rozpoczynając możliwie jak najwcześniej, w ciągu pierwszych 4-24 godzin leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, że w przypadku zastosowania mniejszej dawki utlenowanie krwi tętnicznej jest odpowiednie. Terapię tlenkiem azotu stosowanym wzięwnie należy utrzymywać na poziomie 5 ppm, aż do uzyskania takiej poprawy utlenowania, że FiO_2 (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej) będzie $< 0,60$.

Leczenie można stosować przez 96 godzin lub do czasu, kiedy przyczyna powodująca niedotlenienie zostanie usunięta, a noworodek będzie gotowy do odstawienia leczenia produktu leczniczego INOmax. Czas trwania leczenia może być różny, ale zwykle trwa krócej niż 4 dni. W przypadku, gdy terapia tlenkiem azotu nie powiedzie się, patrz punkt 4.4.

Odstawienie leku

Odstawienie produktu leczniczego INOmax należy rozpocząć wówczas, gdy wsparcie oddechowe zostało znacząco zmniejszone lub po 96 godzinach leczenia. Po podjęciu decyzji o przerwaniu terapii tlenkiem azotu stosowanym wzięwnie, dawkę należy zmniejszyć do 1 ppm w ciągu 30 minut do 1 godziny. Jeśli utlenowanie nie zmienia się podczas stosowania produktu leczniczego INOmax w dawce 1 ppm, należy zwiększyć FiO_2 o 10%, przerwać podawanie produktu leczniczego INOmax i dokładnie obserwować, czy nie pojawią się objawy niedotlenienia. Jeżeli utlenowanie obniży się $> 20\%$, należy wznowić terapię produktem leczniczym INOmax w dawce 5 ppm, a przerwanie leczenia produktem leczniczym INOmax należy rozważyć ponownie po 12-24 godzinach. Noworodki, u których nie udaje się odstawić produktu leczniczego INOmax po czterech dniach, należy poddać dokładnym badaniom diagnostycznym w celu wykrycia innych schorzeń.

Nadciśnienie płucne związane

z operacją serca

Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie po zoptymalizowaniu leczenia konserwatywnego. W badaniach klinicznych produkt leczniczy INOmax podawano jako dodatek do standardowych schematów leczenia w warunkach okołoperacyjnych, w tym inotropowych i wazoaktywnych produktów leczniczych. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie ściśle obserwując hemodynamikę i oksygenację.

Noworodki, niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież w wieku 0-17 lat

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 10 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 20 ppm, jeśli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce. Dane kliniczne uzasadniają sugerowaną dawkę w przedziale wiekowym wynoszącym 12-17 lat są ograniczone.

Dorośli

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 20 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 40 ppm, jeśli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce. Działania wdychanego tlenu azotu są szybkie, zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawa oksygenacji są widoczne w ciągu 5-20 minut. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach. Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli po 30-minutowej terapii próbnej nie zostaną zaobserwowane korzystne efekty fizjologiczne. Leczenie można rozpocząć w dowolnym momencie w okresie okołoperacyjnym w celu obniżenia ciśnienia płucnego. W badaniach klinicznych leczenie było zwykle rozpoczynane przed odłączeniem krążenia pozaustrojowego. Wdychany NO podawano przez okres do 7 dni w warunkach okołoperacyjnych, ale często czas leczenia wynosił 24-48 godzin.

Odstawianie leku

Próbę odstawienia produktu leczniczego INOmax należy podjąć niezwłocznie po ustaleniu się hemodynamiki w połączeniu z odłączeniem od wentylatora i odstawieniem leków inotropowych. Wycofywanie terapii wziewnej z zastosowaniem tlenu azotu należy przeprowadzać stopniowo. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do 1 ppm przez 30 minut przy ścisłej obserwacji ciśnienia ustrojowego i centralnego, a następnie odstawić ją. Próby odstawienia należy ponawiać co najmniej co 12 godzin, kiedy stan pacjenta jest stabilny przy małej dawce produktu leczniczego INOmax.

Zbyt gwałtowne odstawienie wziewnej terapii z zastosowaniem tlenu azotu niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z następczą niestabilnością krążeniową.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego INOmax u wcześniaków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży nie zostały dotychczas ustalone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, jednak na ich podstawie nie można formułować zaleceń ani określić dawkowania.

Sposób podawania

Do podania dotchawiczo-doplucznego.

Tlenek azotu podaje się pacjentowi drogą mechanicznej wentylacji po rozcieńczeniu mieszaniną tlenu i powietrza, przy użyciu zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu, posiadającego certyfikat CE. Przed rozpoczęciem leczenia, podczas podłączania, należy upewnić się, że ustawienie urządzenia jest zgodne ze stężeniem gazu w butli. Zestaw inhalacyjny musi zapewniać stałe stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax, niezależnie od respiratora. W przypadku zastosowaniu respiratora noworodkowego o stałym przepływie, można to osiągnąć wprowadzając produkt leczniczy INOmax o niewielkim natężeniu przepływu do wdechowego ramienia układu okężnego respiratora. Wentylacja z przerywanym przepływem stosowana u noworodków może wiązać się z występowaniem gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu. Zestaw inhalacyjny do tlenu azotu stosowany do wentylacji z przerywanym przepływem powinien być tak skonstruowany, aby nie dopuścić do gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu.

Stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax musi być stale mierzone w ramieniu wdechowym układu okrężnego blisko pacjenta. W tym samym miejscu musi być mierzone stężenie NO_2 i FiO_2 . Pomiar powinien być dokonany przy użyciu kalibrowanej aparatury monitorującej, posiadającej certyfikat CE. Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta system alarmowy należy nastawić na odpowiednie parametry dla produktu leczniczego INOmax (2 ppm od zalecanej dawki), NO_2 (1 ppm), oraz FiO_2 (0,05). Niezbędny jest wskaźnik ciśnienia w butli z gazem zawierającej produkt leczniczy INOmax dla umożliwienia szybkiej wymiany butli z gazem bez przerywania leczenia. Należy zawsze dysponować zapasowymi butlami gazu w dogodnym miejscu, aby zapewnić szybką wymianę bez przerywania leczenia. Możliwość zastosowania produktu leczniczego INOmax musi być zapewniona dla potrzeb ręcznej wentylacji podczas odsysania, transportu pacjenta i resuscytacji. Należy również zapewnić rezerwowy zestaw inhalacyjny do tlenu azotu oraz zasilanie akumulatorowe na wypadek awarii urządzenia lub zasilania sieciowego. Zasilanie aparatury monitorującej powinno być niezależne od funkcjonowania zestawu inhalacyjnego. Zgodnie z przepisami określającymi prawa pracowników, górna granica narażenia personelu na działanie tlenu azotu (średnie narażenie) wynosi w większości krajów 25 ppm w ciągu 8 godzin (30 mg/m^3), a dla NO_2 odpowiednio 2-3 ppm ($4-6 \text{ mg/m}^3$).

Szkolenie personelu w zakresie podawania leku

Szkolenie personelu szpitala obejmuje następujące elementy kluczowe:

Właściwe ustawienie i podłączenie urządzenia

- podłączenie do butli z gazem i obwodu oddychania wentylowanego pacjenta

Obsługa

- lista kontrolna przed użyciem (czynności wymagane bezpośrednio przed podłączeniem pacjenta w celu sprawdzenia, czy urządzenie właściwie działa i czy z instalacji całkowicie usunięto NO_2)
- nastawienie urządzenia na właściwe stężenie tlenu azotu stosowanego do inhalacji
- nastawienie w monitorze górnych i dolnych wartości granicznych alarmu dla NO , NO_2 i O_2
- obsługa rezerwowego zestawu do ręcznego podawania produktu
- właściwa procedura wymiany butli z gazem i opróżnienia instalacji z zalegających gazów
- alarmy wykrywania usterek
- kalibracja monitora NO , NO_2 i O_2
- comiesięczne sprawdzenie prawidłowego działania urządzenia

Monitorowanie tworzenia się methemoglobiny (MetHb)

W porównaniu z dorosłymi, noworodki i niemowlęta mają mniejszą aktywność reduktazy MetHb. Pomiar stężenia methemoglobiny należy wykonać w ciągu godziny od rozpoczęcia terapii produktem leczniczym INOmax, stosując w tym celu analizator, który potrafi skutecznie odróżnić methemoglobinę od hemoglobiny płodowej. Jeżeli stężenie methemoglobiny wynosi $> 2,5\%$, dawkę produktu leczniczego INOmax należy zmniejszyć, oraz rozważyć zastosowanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy. Chociaż rzadko się zdarza, aby stężenie methemoglobiny znacznie zwiększyło się, jeżeli początkowo jest małe, to jednak dla pewności zaleca się przeprowadzać pomiar stężenia methemoglobiny raz na dobę lub co dwa dni.

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

Monitorowanie wytwarzania się dwutlenku azotu (NO_2)

Bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania wymagane jest zastosowanie odpowiedniej procedury opróżniającej instalację z NO_2 . Stężenie NO_2 należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie i zawsze $< 0,5 \text{ ppm}$. Jeżeli stężenie NO_2 wynosi $> 0,5 \text{ ppm}$, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo, ponownie wykalibrować analizator NO_2 , oraz w miarę możliwości zmniejszyć dawkę produktu leczniczego INOmax i (lub) FiO_2 . Jeżeli stężenie produktu leczniczego INOmax ulegnie niespodziewanej zmianie, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo oraz ponownie wykalibrować analizator.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

U noworodków uzależnionych od prawo-lewego przecieku krwi lub znacznego stopnia przecieku lewo-prawego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieodpowiednia odpowiedź

Jeżeli odpowiedź kliniczna uznana zostanie za nieodpowiednią po 4-6 godzinach od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INOmax, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki.

W przypadku pacjentów skierowanych do innego szpitala należy zapewnić dostępność tlenu azotu podczas transportu, aby zapobiec pogorszeniu się stanu pacjenta w związku z nagłym przerwaniem podawania produktu leczniczego INOmax. W razie stałego pogarszania się stanu pacjenta lub braku poprawy (co ustala się według kryteriów opartych na warunkach lokalnych), należy wziąć pod uwagę środki ratowania życia, takie jak pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) (jeżeli jest dostępna).

Szczególne populacje pacjentów

Badania kliniczne nie wykazały skuteczności terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową. Wziewne leczenie tlenkiem azotu może nasilić niewydolność serca w przypadku przecieku lewo-prawego. Wywołane jest to niepożądanym rozszerzeniem naczyń w płucach, spowodowanym inhalacją tlenu azotu, czego konsekwencją jest dalszy wzrost istniejącej hiperperfuzji płucnej, co potencjalnie wywołuje niewydolność wsteczną i niewydolność rzutu. Zaleca się zatem, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne hemodynamiki krążenia dużego. Wdychany tlenek azotu należy stosować ostrożnie u pacjentów ze złożonymi wadami serca, kiedy wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej ma znaczenie dla podtrzymania krążenia. Wdychany tlenek azotu należy także stosować ostrożnie u pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory oraz z podwyższonym podczas wizyty początkowej ciśnieniem zaklinowania (PCWP), ponieważ mogą być oni bardziej narażeni na ryzyko rozwoju niewydolności serca (np. obrzęku płuca).

Przerwanie leczenia

Leczenia produktem leczniczym INOmax nie należy przerywać nagle, gdyż może to prowadzić do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure, PAP) i (lub) pogorszenia się utlenowania krwi (PaO₂). Pogorszenie się utlenowania krwi i wzrost PAP może wystąpić także u noworodków nie wykazujących wyraźnej odpowiedzi na produkt leczniczy INOmax. Odstawianie stosowanego wziewnie tlenu azotu należy przeprowadzać ostrożnie. Pacjentom przewożonym do innych placówek w związku z dodatkowym leczeniem, a u których niezbędne jest kontynuowanie terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie, należy zapewnić stały dopływ tlenu azotu do inhalacji podczas transportu. Lekarz powinien mieć dostęp do zapasowego zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu przy łóżku pacjenta.

Powstawanie methemoglobiny

Znaczna część tlenu azotu do inhalacji jest wchłaniana do krwiobiegu. Końcowe produkty tlenu azotu, wychwytywane w krążeniu dużym, to głównie methemoglobina i azotan. Należy monitorować stężenie methemoglobiny we krwi (patrz punkt 4.2).

Powstawanie NO₂

NO₂ szybko powstaje w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i O₂, a tlenek azotu może spowodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Jeżeli stężenie dwutlenku azotu jest większe niż 0,5 ppm, dawkę tlenu azotu należy zmniejszyć.

Wpływ na płytki krwi

Badania na zwierzętach wykazały, że może zachodzić interakcja pomiędzy tlenkiem azotu, a hemostazą, czego wynikiem jest wydłużenie czasu krwawienia. Dane dotyczące osób dorosłych są sprzeczne, a w randomizowanych badaniach kontrolowanych nie zaobserwowano powikłań związanych z krwawieniem u noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową, urodzonych o czasie lub prawie o czasie.

Regularne monitorowanie hemostazy i pomiar czasu krwawienia są zalecane podczas podawania produktu leczniczego INOmax przez dłużej niż 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności lub liczebności płytek krwi, niskim stężeniem czynnika krzepnięcia oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie istniejących danych, nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu hipoksyjnej niewydolności oddechowej. Produkt leczniczy INOmax może mieć addytywny wpływ na ryzyko występowania methemoglobinemii podczas podawania z substancjami będącymi donorami tlenu azotu, takimi jak nitroprusydek sodowy i nitrogliceryna. Produkt leczniczy INOmax stosowano bezpiecznie wraz z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą, steroidami, surfaktantem oraz wentylacją wysokiej częstotliwości. Skojarzone stosowanie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia (np. syldeنافilem) nie było obszernie badane. Dostępne dane sugerują addytywny wpływ na krążenie centralne, ciśnienie w tętnicy płucnej oraz pracę prawej komory serca. Podczas podawania wdychanego tlenu azotu jednocześnie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, działającymi za pośrednictwem układów cGMP lub cAMP, należy zachować ostrożność.

Zwiększone ryzyko tworzenia się methemoglobiny zachodzi wówczas, gdy jednocześnie z tlenkiem azotu podaje się substancje o znanej zdolności do zwiększania stężenia methemoglobiny (np. azotany alkilowe i sulfonamidy). Substancje, o których wiadomo, że zwiększają stężenie methemoglobiny, należy stosować z zachowaniem ostrożności podczas terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie. Prylokaina podana doustnie, parenteralnie lub miejscowo może powodować wystąpienie methemoglobinemii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego INOmax i produktów leczniczych zawierających prylokainę.

W obecności tlenu, tlenek azotu szybko się utlenia tworząc pochodne działające toksycznie na nabłonek oskrzeli i błonę płucną. Dwutlenek azotu (NO_2) jest głównym produktem reakcji i może powodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Istnieją także dane z doświadczeń na zwierzętach sugerujące zwiększoną podatność na infekcje dróg oddechowych po ekspozycji na małe stężenia NO_2 . Podczas terapii tlenkiem azotu stężenie NO_2 powinno wynosić $< 0,5$ ppm przy dawce $\text{NO} < 20$ ppm. Jeżeli stężenie NO_2 w jakimkolwiek czasie będzie większe niż 1 ppm, dawkę tlenu azotu należy natychmiast zmniejszyć. W punkcie 4.2 podane są informacje dotyczące monitorowania NO_2 .

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tlenu azotu u kobiet w ciąży. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Nie wiadomo, czy tlenek azotu jest wydzielany do mleka matki.

Produktu leczniczego INOmax nie należy stosować w trakcie ciąży lub karmienia piersią. Badania dotyczące płodności nie zostały przeprowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nagle przerwanie podawania wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do nawrotu choroby; spadku utlenowania oraz wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej i późniejszego spadku ustrojowego ciśnienia krwi. Nawrót choroby to najczęstsza reakcja niepożądana związana z klinicznym stosowaniem produktu leczniczego INOmax. Nawrót choroby można zaobserwować zarówno na początku, jak i pod koniec terapii.

W badaniu klinicznym NINOS grupy leczenia były podobne pod względem występowania i nasilenia krwotoków śródczaszkowych, krwotoków stopnia IV, leukomalacji okołokomorowej, zawałów krwotocznych, napadów padaczkowych wymagających leków przeciwdrgawkowych, krwotoków płucnych lub żółdkowo-jelitowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymienione działania niepożądane pochodzą z badania CINGRI, przeglądu dostępnej literatury naukowej oraz badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (w tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy INOmax w badaniu CINRGI). Działania niepożądane wymienione są zgodnie z konwencją częstości występowania według MedDRA: bardzo często (1/10), często (1/100 do $< 1/10$), niezbyt często (1/1000 do $< 1/100$), rzadko (1/10 000 do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombo-cytopenia	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	Ból głowy*
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	-	Podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej** Niedociśnienie**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedodma	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	-	-
Badania diagnostyczne	-	-	Podwyższone stężenie methemoglobiny, Hipoksemia**

* Dane z badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PMSS), objaw występujący u personelu związany z przypadkową ekspozycją w środowisku

** Dane PMSS, działania związane z gwałtownym odstawieniem produktu leczniczego oraz nieprawidłowymi dawkami związanymi z systemem podawania. Opisano gwałtowne reakcje nawrotowe, takie jak nasilone zwężenie naczyń krwionośnych płuc po nagłym przerwaniu terapii wziewnym tlenkiem azotu, prowadzące do zapaści sercowo-naczyniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może spowodować zwiększenie stężenia methemoglobiny.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego INOmax przejawia się zwiększeniem stężenia methemoglobiny i NO₂. Zwiększone stężenie NO₂ może spowodować ostre uszkodzenie płuc. Zwiększona methemoglobinemia zmniejsza zdolność krążenia do dostarczenia tlenu. W badaniach klinicznych stężenie NO₂ > 3 ppm lub stężenie methemoglobiny > 7% leczono zmniejszając dawkę lub odstawiając produkt leczniczy INOmax. Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii, można leczyć podając dożylnie witaminę C lub błękit metylowy, albo przetaczając krew – w zależności od sytuacji klinicznej.

5. Właściwości farmakologiczne

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na układ oddechowy, kod ATC: R07AX01.

Tlenek azotu jest związkami wytwarzanym przez wiele komórek w organizmie. Rozluźnia mięśnie gładkie naczyń wiążąc się z cząsteczką hemu (z częścią odnoszącą się do cytosolowej cyklazy guanylanowej), pobudzając cyklazę guanylanową i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie 3',5' cyklicznego monofosforanu guanozyny, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń. Podawany wziewnie tlenek azotu selektywnie rozszerza naczynia płucne. Produkt leczniczy INOmax wydaje się zwiększać ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) przez rozszerzenie naczyń płucnych w lepiej wentylowanych obszarach płucnych, powodując przemieszczenie przepływu krwi z obszarów o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (V/Q) na obszary o normalnym współczynniku V/Q. Samoistne nadciśnienie płucne u noworodka (PPHN) występuje jako pierwotna wada rozwojowa lub jako stan wtórny wywołany innymi chorobami, takimi jak zespół aspiracji smółki (MAS), zapalenie płuc, posocznica, choroba błon szklanych, wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) oraz niedorozwój płuc. W takich stanach naczyniowy opór płucny (PVR) jest duży, czego wynikiem jest hipoksemia jako wtórny efekt prawo-lewego przecieku krwi przez drożny przewód tętniczy i otwór owalny serca. U noworodków z samoistnym nadciśnieniem płucnym (ang. primary pulmonary hypertension of newborn PPHN), produkt leczniczy INOmax może poprawić utlenowanie, czego wskaźnikiem jest znaczny wzrost PaO₂. Skuteczność terapii produktem leczniczym INOmax zbadano u noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową o różnej etiologii.

W badaniu NINOS randomizowano 235 noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową do grup otrzymujących 100% O₂, z tlenkiem azotu (n=114) albo bez tlenku azotu (n=121), w większości przypadków o początkowym stężeniu 20 ppm, w miarę możliwości zredukowanym do mniejszej dawki, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 40 godzin. Celem tej podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próby było ustalenie, czy podawany wziewnie tlenek azotu zmniejszy częstotliwość zgonów i (lub) konieczność zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). Noworodki z niepełną odpowiedzią na dawkę 20 ppm oceniano poddając działaniu tlenku azotu w dawce 80 ppm lub gazu kontrolnego. Prospektywnie ustalony punkt końcowy, czyli łączna częstotliwość zgonów i (lub) zastosowania ECMO, wykazał znaczną korzyść dla grupy leczonej tlenkiem azotu (46% w porównaniu do 64%, p=0,006). Dane wykazały ponadto brak dodatkowej korzyści w przypadku zastosowania większej dawki tlenku azotu. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu grupach z podobną częstością. Wyniki badań kontrolnych przeprowadzonych u dzieci w wieku 18-24 miesięcy w obu grupach przedstawiały się podobnie pod względem oceny funkcji umysłowej, motorycznej, audiologicznej i neurologicznej.

W badaniu CINRGI randomizowano 186 noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową, do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax (n=97) lub azot gazowy (placebo; n=89) w początkowej dawce 20 ppm zmniejszonej do 5 ppm w okresie od 4 do 24 godzin, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 44 godziny. Prospektywnie ustalonym punktem końcowym było zastosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax znacznie mniejsza liczba noworodków wymagała zastosowania ECMO w porównaniu do grupy kontrolnej (31% w porównaniu do 57%, p<0,001). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax utlenowanie, mierzone wskaźnikami takimi jak PaO₂, OI (wskaźnik utlenowania) oraz gradient pęcherzykowo-tętniczy, było znacznie lepsze (p<0,001 dla wszystkich parametrów). U dwóch spośród 97 pacjentów (2%) leczonych produktem leczniczym INOmax odstawiono badany lek ze względu na stężenie methemoglobiny >4%. Częstość występowania i liczba zdarzeń niepożądanych były podobne w obu badanych grupach.

U pacjentów poddawanych operacji serca często obserwowany jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w wyniku zwężenia naczyń płucnych. Wykazano, że wdychany tlenek azotu selektywnie zmniejsza płucny opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicy płucnej. Może to zwiększyć frakcję wyrzutową prawej komory. To z kolei prowadzi do poprawy krążenia krwi i oksygenacji w krążeniu płucnym.

W badaniu INOT27 795 wcześniaków (wiek ciąży <29 tygodni) z hipoksyjnią niewydolnością oddechową zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax (n=395) w dawce 5 ppm lub azot (placebo n=400), rozpoczynając terapię w ciągu pierwszej doby życia i kontynuując leczenie przez co najmniej 7 dni do 21 dni. Główny rezultat w postaci złożonych punktów końcowych dotyczących zgonów lub BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego nie był znacząco różny pomiędzy grupami, nawet po zastosowaniu wieku ciążowego jako zmiennej towarzyszącej (p = 0,40) lub urodzeniowej masy ciała jako zmiennej towarzyszącej (p = 0,41). Całkowita częstość występowania krwotoku wewnątrzkomorowego wynosiła 114 (28,9%) wśród pacjentów leczonych INO w porównaniu do 91 (22,9%) w kontrolnej grupie noworodków. Całkowita liczba zgonów w tygodniu 36 był nieco wyższą w grupie INO; 53/395 (13,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej 42/397 (10,6%). Badanie INOT25, analizujące wpływ INO u wcześniaków z hipoksyją, nie wykazało poprawy w zakresie liczby żywych noworodków bez BDP. W badaniu tym nie odnotowano różnicy w częstotliwości IVH lub zgonów. W badaniu BALLR1, także analizującym wpływ INO u wcześniaków, ale polegającym na rozpoczęciu leczenia INO po 7 dniach w dawce wynoszącej 20 ppm, wykazano znaczący wzrost liczby żywych noworodków bez BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego, 121 (45%) vs. 95 (35,4%) p<0,028. W badaniu tym nie zaobserwowano wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych.

Tlenek azotu wchodzi w reakcję chemiczną z tlenem, tworząc dwutlenek azotu.

Tlenek azotu ma niesparowany elektron, co powoduje, że cząsteczka jest chemicznie czynna. W tkance biologicznej tlenek azotu może tworzyć z nadtlenkiem (O_2^-) nadtlenoazotyn, związek nietrwały, który może spowodować uszkodzenia tkanki przez dalsze reakcje utleniania-redukcji. Ponadto tlenek azotu posiada chemiczne powinowactwo do metaloprotein i może także wchodzić w reakcje z grupami SH w białkotwórczych związkach nitrozowych. Kliniczne znaczenie reaktywności chemicznej tlenku azotu w tkance nie jest znane. Z badań wynika, że tlenek azotu wykazuje płucne działanie farmakodynamiczne już przy stężeniu 1 ppm wewnątrz dróg oddechowych.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych uchyła obowiązek dostarczenia wyników badań produktu leczniczego INOmax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku przetwarzanego nadciśnienia płucnego i innych chorób sercowo-płucnych. Informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki tlenku azotu przeprowadzono u osób dorosłych. Tlenek azotu jest po inhalacji wchłaniany do krwiobiegu. Większa część przenika przez naczynia włosowate w płucach, gdzie wiąże się z hemoglobiiną wysyconą tlenem w stopniu 60% do 100%. Przy tym poziomie wysycenia krwi tlenem, tlenek azotu wiąże się głównie z oksyhemoglobiiną, wytwarzając methemoglobinę i azotan. W przypadku niskiego poziomu wysycenia tlenem tlenek azotu może wiązać się z deoksyhemoglobiiną, tworząc nietrwały nitrozohemoglobinę, która – wystawiona na działanie tlenu – jest przetwarzana na tlenki azotu i methemoglobinę. W krążeniu płucnym tlenek azotu może łączyć się z tlenem i wodą tworząc dwutlenek azotu i azotyn, które reagują z oksyhemoglobiiną tworząc odpowiednio methemoglobinę i azotan. A zatem końcowe produkty przemian tlenku azotu, które dostają się do krążenia dużego, to głównie methemoglobina i azotan.

Właściwości methemoglobiny badano jako funkcję czasu (ekspozycji na tlenek azotu) i stężenia tlenku azotu podawanego noworodkom z niewydolnością oddechową. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w ciągu pierwszych ośmiu godzin ekspozycji na tlenek azotu. Średnie stężenie methemoglobiny utrzymywało się poniżej 1% w grupie placebo i w grupach otrzymujących produkt leczniczy INOmax w dawkach 5 ppm i 20 ppm, ale osiągnęło około 5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax w dawce 80 ppm. Stężenie methemoglobiny wynosiło > 7% tylko u pacjentów otrzymujących dawkę 80 ppm, którzy stanowili 35% grupy. Średni czas do wystąpienia maksymalnego stężenia methemoglobiny wynosił 10 ± 9 (SD) godzin (mediana: 8 godzin) u tych 13 pacjentów, ale u jednego pacjenta nie przekroczył 7% aż do 40 godzin. Azotan określono jako główny metabolit tlenku azotu, wydalany w moczu i stanowiący > 70% podanej w ziewnie dawki tlenku azotu. Azotan usuwany jest z osocza przez nerki z szybkością podobną do szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Ostra toksyczność związana jest z anoksją będącą wynikiem podwyższonych stężeń methemoglobiny. Tlenek azotu wykazuje działanie genotoksyczne w niektórych badanych układach. Niską zapadalność na gruczolakoraka macicy u szczurów, po dobowej ekspozycji na dawkę zalecaną u ludzi przez okres dwóch lat, uznano wstępnie za związaną z leczeniem. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. Dane farmaceutyczne

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W obecności tlenu NO gwałtownie tworzy NO₂ (patrz punkt 4.5).

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem należy przechowywać wewnątrz budynków w dobrze wentylowanych pomieszczeniach lub na zewnątrz w pomieszczeniach gospodarczych z odpowiednią wentylacją, chroniących przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, materiałami utleniającymi i łatwopalnymi, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu takim należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butle z gazem należy umieścić w miejscu wyposażonym w odpowiedni sprzęt i zabezpieczyć w pozycji pionowej przy użyciu stosownego materiału.

Transport butli z gazem

Transportowane butle z gazem należy w odpowiedni sposób zabezpieczyć przed wstrząsami i upadkiem lub przewróceniem.

Podczas przewożenia pacjentów leczonych produktem leczniczym INOmax na inny oddział lub do innego szpitala, butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć w pozycji pionowej, aby uniknąć przewrócenia butli lub przypadkowego uwolnienia niewłaściwej ilości gazu. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe zabezpieczenie regulatora ciśnienia, aby zapobiec awarii urządzenia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dwulitrowa i dziesięcilitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym, korpus biały), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe), ze stali nierdzewnej, ze specjalną końcówką wylotową.

Wielkości opakowań:

Aluminiowa butla z gazem o pojemności 2 litrów

Aluminiowa butla z gazem o pojemności 10 litrów

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego INOmax do stosowania

Podczas podłączania butli z produktem leczniczym INOmax do systemu podawania należy zawsze stosować butlę o stężeniu identycznym ze stężeniem, dla którego skonfigurowano system.

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

- przed użyciem sprawdzić stan materiału,
- przechowywane butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć, aby się nie przewracały,
- zaworu nie należy gwałtownie odkręcać,
- nie używać butli z gazem, której zawór nie jest zabezpieczony nakrętką lub pokrywą ochronną,
- należy stosować specjalną końcówkę z 30 mm gwintem, przeznaczoną do użytku ze sprzętem medycznym, spełniającą wymogi normy ISO 5145, oraz regulator ciśnienia, który przyjmuje ciśnienie co najmniej równe wartości 1,5 maksymalnego ciśnienia operacyjnego w butli z gazem (155 barów),
- regulator ciśnienia należy przed każdym użyciem dokładnie opróżnić, przeczyszczając mieszaninę azotu z tlenkiem azotu, aby zapobiec wziewaniu dwutlenku azotu,
- nie należy naprawiać uszkodzonego zaworu,
- regulatora ciśnienia nie należy dokręcać obcęgami ze względu na możliwość uszkodzenia uszczelki.

Cały sprzęt, w tym złącza, przewody i obwody, stosowany podczas podawania tlenu azotu, musi być wykonany z materiałów kompatybilnych z gazem. Biorąc pod uwagę korozję, system podawania można podzielić na dwie strefy: 1) od butli z gazem do nawilżacza (suchy gaz) oraz 2) od nawilżacza do wylotu (gaz wilgotny, który może zawierać NO₂). Badania wykazały, że suche mieszaniny tlenu azotu mogą być stosowane z większością materiałów. Jednakże obecność dwutlenku azotu i wilgoci prowadzi do powstania żrącej atmosfery. Spółród metalowych materiałów konstrukcyjnych zaleci można wyłącznie stal nierdzewną.

Do badanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, zaliczyć można polietylen (PE) i polipropylen (PP). Nie wolno używać kauczuku butylowego, poliamidu i poliuretanu. Z czystym tlenkiem azotu oraz innymi gazami powodującymi korozję powszechnie stosowano politrifluorochloroetylen, kopolimer heksafluoropropenu i winylidenu oraz politetrafluoroetylen. Uznano, że są w takim stopniu obojętne, iż nie wymagają badań. Montaż rurociągu tlenu azotu ze stacjami zasilania, stałymi sieciami i urządzeniami końcowymi jest zabroniony.

Instrukcja usuwania butli z gazem

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. Puste butle z gazem odbiera dostawca.

7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

INO Therapeutics AB
SE-181 81 Lidingö
Szwecja

8. Numer(-y) pozwolenia(-ń) na dopuszczenie do obrotu

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/08/2001

Data przedłużenia pozwolenia: 01/06/2006

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych

<http://www.ema.europa.eu/>.

Linde Healthcare z oddaniem i zaangażowaniem współpracuje ze świadczeniodawcami opieki zdrowotnej i władzami regulatorowymi, mając na celu ustawiczne promowanie bezpiecznego stosowania produktów medycznych i poprawę opieki nad pacjentem. Zapewniamy gazy medyczne, różne formy terapii i rozwiązania techniczne oraz usługi dla szpitali, klinik, poradni, jednostek pielęgnacyjnych, służb zajmujących się medycyną ratunkową oraz podmiotów świadczących opiekę w warunkach domowych na całym świecie. Dzięki naszemu wieloletniemu doświadczeniu i rozumieniu realiów opieki zdrowotnej, można zaufać rozwiązaniom, które oferujemy i dla których gwarantujemy serwis o najwyższych możliwych standardach jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

References.

1. **Frostell C. et al.** *Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction.* Circulation, 1991 Jun; 83 (6), 2038-47.
2. **Rossaint R. et al.** *Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells.* Eur Heart J., 1993 Nov; 14 Suppl I: 133- 40
3. **Lohbrunner H. et al.** *Inhaled nitric oxide for treatment of ARDS.* Anaesthesist, 2004 Aug; 53 (8): 771-82.
4. **Chock Vy. et al.** *Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnions and pulmonary hypoplasia.* Am J Perinatol., 2009 Apr; 26 (4): 317-22.
5. **The neonatal inhaled nitric oxide study group.** *Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure.* The New England Journal of Medicine; Vol 336; 597-604; Feb 27, 1997.
6. **Clark RH et al.** *Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.* The New England Journal of Medicine; Vol 342: 469-474; Feb 17, 2000.

Consensus papers and reviews.

- **Macrae D et al.** *Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus.* Intensive Care Medicine (2004) 30: 372-380.
- **Barr FE, Macrae D.** *Inhaled nitric oxide and related therapies.* Pediatr Crit Care Med. 2010 Mar; 11 (2 Suppl): S30-6. Review
- **German P. et al.** *Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendation* Intensive Care Med. 2005 Aug.; 31 (8): 1029-41
- **Dewhurst C. et al.** *Use of inhaled nitric oxide in the new born period: results from the European inhaled nitric oxide registry.* Acta Paediatr., 2010 Jun; 99 (6): 854-60.