

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vasokinox 800 ppm mol/mol, medicinsk gas, komprimerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kväveoxid.....800 ppm mol/mol.

Kväveoxid (NO) 0,800 ml i

Kväve (N₂) 999,2 ml

En 2-liters gasflaska fylld till 200 bar ger 0,4 m³ gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

En 11-liters gasflaska fylld till 200 bar ger 2,1 m³ gas med ett tryck på 1 bar vid 15 °C.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinsk gas, komprimerad. Färglös och luktfri gas.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vasokinox är, tillsammans med andningsstöd och andra lämpliga aktiva substanser, indicerat för behandling av:

- nyfödda barn $\geq$ 34 veckors graviditet med hypoxisk andningssvikt i kombination med kliniska eller ekokardiografiska tecken på pulmonell hypertension, för att förbättra oxygeneringen och minska behovet av extrakorporeal membranoxygenering.

- perioperativ pulmonell hypertension hos vuxna och nyfödda spädbarn, spädbarn och småbarn, samt barn och ungdomar i åldrarna 0-17 år i samband med hjärtkirurgi, för att selektivt minska det pulmonella arteriella trycket och för att förbättra högerkammarens funktion och oxygenering genom att öka det pulmonella flödet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering:

Doseringen fastställs baserat på patientens kliniska tillstånd (allvarlighetsgrad av pulmonell arteriell hypertension) och patientens ålder.

Principen med lägsta effektiva dos måste hållas som en regel för att begränsa de toxiska effekterna som administreringen av kväveoxid förorsakar. Behandling med Vasokinox ska inte avbrytas abrupt för att undvika risken för rekylreaktion.

a) *Persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN)*

Förskrivning av kväveoxid ska övervakas av läkare med erfarenhet av neonatal intensivvård.

Förskrivning ska begränsas till de neonatala enheter som har fått lämplig utbildning i användning av administreringssystem för kväveoxid.

Vasokinox ska endast administreras enligt neonatalläkarens förskrivning.

Inhalerad NO ska endast användas efter att andningsstödet har optimerats enligt noggrann klinisk praxis. Detta inkluderar optimering av tidalvolym/trycken och lungrekrytering (surfaktant, högfrekvensoscillerande ventilation och positivt end-expiratoriskt tryck) enligt patientens behov.

Den rekommenderade maxdosen av inhalerat NO är 20 ppm.

Startdosen är 20 ppm. Dosen ges så snart som möjligt och inom 4-24 timmars behandling och ska avvännas till 5 ppm förutsatt att den arteriella oxygeneringen är fullgod vid denna lägre dos.

Behandling med inhalerad kväveoxid ska hållas på 5 ppm tills det nyfödda barnets oxygenering har förbättrats så att FiO_2 (syrgasfraktionen i inandningsluften) kan hållas under 60 %.

Behandlingens varaktighet varierar, men är vanligen mindre än 4 dagar.

Avvänningsförsök från inhalation av NO ska påbörjas så fort det verkar vara tillämpligt. Spädbarn som inte kan avvännas från inhalation av NO inom fyra dagar ska genomgå noggrann diagnostisk utredning för andra sjukdomar.

b) Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Förskrivning av kväveoxid ska ske under tillsyn av läkare med erfarenhet av anestesi och intensivvård för hjärt-/thorax-patienter. Förskrivning ska begränsas till de hjärt-/thoraxenheter som har fått lämplig utbildning i användning av administreringssystem för kväveoxid. Vasokinox ska endast administreras enligt anestesiläkarens eller intensivvårdsläkarens föreskrivning.

Vasokinox ska endast användas efter att traditionellt andningsstöd har optimerats och när som helst under det perioperativa förloppet för att sänka det pulmonella trycket. Inhalerat NO ges vanligen som ett tillägg till andra perioperativa standardbehandlingar, såsom inotropiska och vasoaktiva läkemedel. Vasokinox ska administreras under noggrann monitorering av hemodynamiska värden och oxygenering.

Det rekommenderade användningsområdet är 2 till 20 ppm. Den rekommenderade maxdosen är 20 ppm.

Hos vuxna kan dosen ökas upp till 40 ppm om den lägre dosen inte har gett tillräckliga kliniska effekter. I sådana fall ska patientens tillstånd följas upp mer regelbundet och exponeringen för den högre dosen ska vara så begränsad som möjligt.

Hos barn och ungdomar, 0-17 år är startdosen av inhalerad kväveoxid 10 ppm (delar per miljon) av inhalerad gas. Dosen kan ökas upp till 20 ppm om den lägre dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt. Den lägsta effektiva dosen ska administreras varefter den ska sänkas till 5 ppm under förutsättning att det pulmonella arteriella trycket och den systemiska arteriella syresättningen hålls på en adekvat nivå vid denna lägre dos.

Behandlingens varaktighet i denna situation varierar med patologin, den behandlade populationen och remodelleringen av den pulmonella cirkulationen.

Effekterna efter inhalation av kväveoxid kommer snabbt. Ett sänkt pulmonellt artärtryck och förbättrad oxygenering kan observeras inom 5-20 minuter. Dosen kan titreras efter minst 10 minuter om dosen inte ger tillräcklig klinisk effekt.

Om inga positiva fysiologiska effekter har observerats efter att ha testat behandlingen i 30 minuter bör utsättning av behandlingen övervägas.

Behandling kan påbörjas när som helst under det perioperativa förloppet för att sänka det pulmonella trycket. Vid kliniska studier inleddes ofta behandlingen innan hjärt-lungmaskinen kopplades bort. Inhalerat NO har i perioperativa situationer administrerats i upp till 7 dagar, men den vanliga behandlingstiden är 24-48 timmar.

Pediatrisk population

Säkerheten för och effekten av Vasokinox hos prematura spädbarn födda före 34:e graviditetsveckan har ännu inte fastställts; inga rekommendationer för dosering kan ges.

Kliniska data som stöder den föreslagna dosen för åldersspannet 12-17 år är begränsade.

Avvännning:

Administreringen av Vasokinox får inte avbrytas abrupt på grund av rekylrisk (se avsnitt 4.4: Varningar och försiktighet).

Persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN)

Vid beslut om utsättning av behandlingen med kväveoxid ska dosen stegvis minskas med 1 ppm var 30:e minut till varje timme med kontinuerlig monitorering av oxygeneringen. Om oxygeneringen inte förändras under administreringen av inhalerad kväveoxid på 1 ppm, ska FiO_2 ökas med 10 % varpå administreringen av inhalerat NO ska upphöra. Om oxygeneringen sjunker med över 20 % ska behandlingen med inhalerad NO återupptas med 5 ppm. Ytterligare ett utsättningsförsök ska övervägas efter 12 till 24 timmar.

Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi

Avvänningsförsök från inhalation av NO ska påbörjas så fort de hemodynamiska värdena har stabiliserats i samband med avvänjning från ventilator och inotropiskt stöd.

Utsättning av behandling med inhalerad kväveoxid ska göras stegvis och under noggrann monitorering av det pulmonella arteriella trycket.

Följande utsättningsmetod föreslås. Dosen ska stegvis minskas till 1 ppm under minst 30 minuter med samtidig monitorering av systemiskt och pulmonellt arteriellt tryck och oxygenering, varefter det stängs av.

Avvänningsförsök ska göras minst var 12:e timme när patienten är stabil på en låg dos av Vasokinox.

Alltför snabb avvänjning från behandling med inhalerad kväveoxid medför risk för ökning av det pulmonella artärtrycket med efterföljande instabila hemodynamiska värden (rekyleffekt).

Om en ökning av det pulmonella arteriella trycket ökar efter utsättning, ska kväveoxid återigen administreras med lägsta effektiva dos. Ytterligare ett utsättningsförsök ska senare övervägas.

Administreringssätt

Användning i luftvägarna

Kväveoxid administreras genom ventilation efter spädning i en luft/syre-blandning. Direkt intratrakeal administrering måste undvikas på grund av risken för lokala lesioner som uppstår vid kontakt med slemhinnan. Innan behandlingen påbörjas, under förberedelserna, ska det säkerställas att anordningens inställningar överensstämmer med gasflaskans gaskoncentration.

Systemet som används för att administrera Vasokinox måste tillåta inhalation av en stabil koncentration av kväveoxid, oavsett vilken ventilator som används. Dessutom måste tiden för kontakt mellan kväveoxiden och syret i inandningskretsen hållas till ett minimum för att begränsa risken för uppkomst av biprodukter genom toxisk oxidation i den inhaleade gasen (se avsnitt 4.4: Varningar och försiktighet)

Med ventilatorer som rekommenderas för neonatalvård och är inställda på ”kontinuerligt flöde” (konventionella eller högfrekvensoscillerande), kan Vasokinox administreras i ett kontinuerligt flödesläge i inandningsdelen och i varje fall så nära patienten som möjligt.

Med ventilatorer som är i sekventiellt, diskontinuerligt flödesläge måste ha ett kväveoxid-administreringssystem som kan hantera gas vid toppkoncentration. Synkroniserad, sekventiell administrering i inspirationsfasen rekommenderas för att undvika toppar i kväveoxidkoncentrationen samt boluseffekt som induceras vid kontinuerlig administrering av gasen.

Vid vissa kliniska omständigheter där den mekaniska ventilationen avbryts är det möjligt att administrera Vasokinox genom CPAP-ventilation (Continuous Positive Airway Pressure, kontinuerligt övertryck i luftvägarna). Mängden kväveoxid som inhales har som syfte att uppnå samma effekter som mekanisk ventilation.

Om en patient som behandlas med kväveoxid ska transporteras till en annan vårdklinik är det tillrådligt att säkerställa att kontinuerlig administrering av den inhaleade kväveoxiden kan fortlöpa under transporten.

Utbildning i administrering

Sjukhuspersonal som använder Vasokinox måste först utbildas vad gäller administreringssystem och monitorering av behandlingar.

Monitorering av behandlingen

Kvävedioxid (NO_2) kan bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid och syre (O_2), vilket kan orsaka en inflammatorisk reaktion och lesioner i luftvägarna. Koncentrationerna av inhalerad kväveoxid och kvävedioxid och FiO_2 måste mätas kontinuerligt i inspirationskretsen nära patienten genom att använda lämplig certifierad utrustning (medicinskt teknisk produkt med CE-märke)

Koncentrationen av NO_2 i den inhaleade luften måste hållas så låg som möjligt.

Monitorering av bildning av kvävedioxid (NO₂):

Omedelbart innan varje patient initieras måste systemet renas från NO₂ med en lämplig metod. NO₂-koncentrationen ska hållas så låg som möjligt och alltid < 0,5 ppm. Om NO₂ är > 0,5 ppm ska administreringssystemet kontrolleras för eventuella fel, NO₂-analysinstrumentet omkalibreras och dosen Vasokinox och/eller FiO₂ reduceras, om möjligt. Om det inträffar en oväntad förändring i Vasokinox-koncentrationen ska man undersöka om det är fel på administreringssystemet samt omkalibrera analysinstrumentet.

Under behandlingen:

För patientens säkerhet ska larmtröskelvärden ställas in:

kväveoxid ± 2 ppm av den föreskrivna dosen,

NO₂: 1 ppm .

FiO₂ ± 0,05

Om NO₂-koncentrationen någon gång överskrider 1 ppm ska dosen kväveoxid omedelbart minskas.

För volymetriska ventilatorer med diskontinuerligt flöde, kan spirometrisk monitorering detektera en ökning i Vasokinox-flödet om en skillnad ses mellan inandningsvolymen och utandningsvolymen.

Trycket i Vasokinox-gasflaskans måste förevisas så att man snabbt kan byta ut en tom gasflaska och därmed undvika abrupt avbrott i behandlingen. Reservgasflaskor måste finnas tillgängliga i närheten.

Monitorering av bildning av methemoglobin:

Man vet att nyfödda barn och spädbarn har minskad aktivitet hos sitt methemoglobinreduktas jämfört med vuxna. Inom en timme efter att Vasokinox-behandlingen har påbörjats ska methemoglobinnivån mätas med ett analysinstrument som är tillförlitligt nog att skilja mellan fetalt hemoglobin och methemoglobin. Om det är >2,5 %, ska Vasokinox-dosen minskas och administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått kan övervägas. Även om det är ovanligt att methemoglobinnivån ökar signifikant om den första nivån är låg, så är det klokt att upprepa mätningarna av methemoglobin varje till varannan dag.

Hos vuxna som genomgår hjärtkirurgi ska methemoglobinnivån mätas inom en timme efter Vasokinox-behandlingen har påbörjats. Om fraktionen med methemoglobin ökar till en nivå som potentiellt inbegriper fullgod syresättning, ska Vasokinox-dosen minskas och man kan överväga administrering av reducerande läkemedel såsom metylenblått.

Exponeringsgräns för vårdpersonal:

Europeiska referensinstanser som ansvarar för yrkesmässig säkerhet och hälsa rekommenderar följande exponeringsgränsvärden i 8 timmar:

- NO: 2 ppm (2.5mg/m³)
- NO₂: 0.5 ppm (0.96 mg/m³)

För att ovanstående rekommendationer ska följas måste en analys av kväveoxid- och kvävedioxidinnehållet i atmosfären implementeras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet för kväveoxid
- Nyfödda som är beroende av en höger-till-vänster-shunt eller med en ”malign” arteriell kanal som är vänster-höger.

4.4 Varningar och försiktighet

Avvänjning

Behandling med Vasokinox får inte avbrytas abrupt för att undvika risken för att det pulmonella arteriella trycket (PAP) ökar och/eller att rekylrelaterad hypoxemi induceras (minskat PaO₂).

Försämrade oxygenering och ett förhöjt PAP kan också förekomma hos patienter som inte svarar på VasoKinox.

Avvänjningen från inhalerad kväveoxid måste vara progressiv och genomföras med försiktighet (se avsnitt 4.2: Dosering och administreringsätt). Om en patient som behandlas med kväveoxid ska överföras till en annan behandlingsklinik ska kontinuerlig administrering av den inhalerade kväveoxiden säkerställas under hela överföringen.

Särskilda patientpopulationer

Inhalerad kväveoxid bör också användas med försiktighet hos patienter med nedsatt funktion i vänsterkammaren och där lungornas kapillära inkilningstryck (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure) är förhöjt, eftersom de kan ha en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt (t.ex. lungödem).

Behandling av inhalerad kväveoxid kan komma att förvärra hjärtinsufficiens i en situation med shunting vänster-till-höger.

Detta på grund av önskad pulmonell vasodilatation orsakad av inhalerad kväveoxid, resulterande i en ytterligare ökning av redan existerande pulmonell hyperperfusion som därmed potentiellt kan orsaka framåtriktad eller bakåtriktad svikt. Det rekommenderas därför att lungartärkateterisering eller ekokardiografisk undersökning av central hemodynamik utförs innan någon kväveoxid administreras.

Inhalerad kväveoxid ska användas med försiktighet hos patienter med komplex hjärtdefekt där högt tryck i lungartären är viktig för att bibehålla cirkulationen

I kliniska prövningar har ingen effekt påvisats vid användning av inhalerad kväveoxid hos patienter med medfött diafragmabråck

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av livshotande lungödem har rapporterats med kväveoxid när det ges till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Risken för veno-ocklusiv sjukdom bör därför utvärderas noggrant om tecken på lungödem uppstår efter administrering av kväveoxid till patienter med pulmonell hypertension. Om detta bekräftas ska behandlingen avbrytas.

Otillräcklig respons vid administrering i fall av refraktär hypoxemi

Hos nyfödda som behandlats för refraktär hypoxemi och där den kliniska responsen bedöms vara otillräcklig 4-6 timmar efter att ha börjat inhalera NO ska alternativa behandlingar övervägas beroende på de lokala omständigheterna.

Bildning av methemoglobin:

Efter inhalation är det huvudsakligen methemoglobin och nitrat som är de slutliga kväveoxidsföreningar som återfinns i den systemiska cirkulationen. Methemoglobinkoncentrationen i blodet bör monitoreras hos alla patienter.

Även om en signifikant ökning av methemoglobin är ovanlig när den initiala nivån är låg, bör detta testas före behandlingen och sedan regelbundet under administreringen. Om methemoglobinnivån överskrider 2,5 % måste kväveoxiddosen minskas. Om den överskrider 5 % måste administreringen stoppas. Administrering av reduktionsmedel såsom metylenblått ska övervägas.

Bildning av NO₂:

NO₂ bildas snabbt i gasblandningar som innehåller kväveoxid och O₂. Därmed kan kväveoxiden orsaka luftvägsinflammation och skada. Kväveoxiddosen bör minskas om kvävedioxidkoncentrationen överskrider gränsvärdena som beskrivs i avsnitt 4.2.

Monitorering av hemostas :

Regelbunden hemostasmonitorering och mätning av blödningstiden rekommenderas om Vasokinox-administreringen ges i över 24 timmar hos patienter med funktionella eller kvantitativa avvikelser hos blodplättarna, en låg koagulationsfaktor eller vid pågående behandling med antikoagulantia. Djurförsök har visat att inhalerad kväveoxid troligen interfererar med hemostas och inducerar en ökad blödningstid. De tillgängliga uppgifterna för vuxna människor är motsägelsefulla och därför kan inga formella slutsatser dras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I närvaro av syre oxideras kväveoxid snabbt för att bilda högre nitrerade derivat, som är toxiska för bronkepitelet och de alveolokapillära membranerna. Den huvudsakliga föreningen som bildas är kvävedioxid (NO₂). Oxidationshastigheten är proportionell med de initiala koncentrationerna av kväveoxid och syre i den inhalede luften samt den tid som NO och O₂ är i kontakt. Dess koncentration ligger kvar på under 0,5 ppm om den inhalede kväveoxiden administreras i doser på under 20 ppm och om korrekta åtgärder vidtas för att minska tiden för kontakt mellan syret och kväveoxiden. Om NO₂-koncentrationen överskrider 1 ppm under behandlingen måste dosen kväveoxid och/eller FiO₂ minskas. Se avsnitt 4.2 för rekommendationer om NO₂-monitorering.

Det är möjligt att de föreningar som är kväveoxiddonatorer, såsom nitroprussid och nitroglycerin, ökar risken för att utveckla methemoglobinemi.

Kväveoxid har administrerats på ett säkert sätt med dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant och högfrekvensventilation.

Experimentella resultat tyder på att kväveoxid och kvävedioxid kan reagera kemiskt med surfaktanten och/eller surfaktantproteinerna utan att några kliniska konsekvenser kunnat påvisats.

Risken för bildning av methemoglobin ökar genom samtidig administrering av kväveoxid med methemoglobin-genererande läkemedel (t.ex. alkylerade nitrater och sulfamider, samt prilokain).

Föreningar som sannolikt leder till ökade methemoglobinnivåer ska användas med försiktighet under behandlingen med inhaled kväveoxid.

Tillgängliga data tyder på additiva effekter av inhaled kväveoxid och andra vasodilatorer som verkar genom cGMP-systemet eller cAMP-systemet (fosfodiesterashämmare, prostacyklin (GI₂) ...), på vasodilaterande effekter i lungorna och högerkammarens prestationsförmåga.

Därför inhaled kväveoxid i kombination med dessa läkemedel administreras med försiktighet.

En möjlig synergi mellan kväveoxidens, prostacyklinets och dess analogers antiaggregerande effekter på blodplättar har föreslagits men inte demonstrerats kliniskt eller uppmäts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det saknas eller finns endast begränsade data vad gäller användningen av kväveoxid hos gravida kvinnor. Djurstudierna är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Vasokinox rekommenderas inte under graviditeten.

Amning:

Det är okänt om kväveoxid/metaboliter utsöndras i human mjölk.

Utsöndringen av Vasokinox i mjölk har inte studerats hos djur.

En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Vasokinox. Där ska man ta hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet:

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Abrupt avbrott i administreringen av inhalerad kväveoxid kan orsaka en rekylreaktion. Rekylreaktion är den vanligaste biverkningen i samband med klinisk användning av Vasokinox. Rekylen kan ses både tidigt och sent under behandlingen.

Tabellista med biverkningar

Publicerade biverkningar anges enligt MedDRA:s frekvenskonvention (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ to $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), mycket sällsynta ($<1/10,000$), ingen känd effekt (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^a	-	Methemoglobinemi:	-	-	-
Centrala och perifera nervsystemet	-	-	-	-	-	Huvudvärk ^c Yrsel ^c
Hjärtat	-	-	-	-	-	Bradykardi ^b (efter abrupt avbrott i behandlingen)
Blodkärl	-	Hypotension ^{a,b,d}	-	-	-	-
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum	-	Atelektas ^a	-	-	-	Hypoxi ^{b,d} Dyspné ^c Obehag i bröstet ^c Torr hals ^c

a: Identifierat i klinisk prövning

b: Identifierat symptom efter marknadsintroduktionen

c: Identifierat symptom efter marknadsintroduktionen, symptom som drabbat hälsovårdspersonal efter oavsiktlig exponering

d: Säkerhetsövervakningsdata efter marknadsintroduktionen (PMSS, Post Marketing Safety Surveillance), effekter förknippade med akut utsättning av läkemedlet och/eller felfunktion hos administreringssystemet. Snabba rekylreaktioner såsom intensifierad pulmonell vasokonstriktion och hypoxi efter plötslig utsättning av behandling med inhalerad kväveoxid har beskrivits, påskyndar kardiovaskulär kollaps.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Behandling med inhalerad kväveoxid kan orsaka en ökning av methemoglobin.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

4.9 Överdosing

Överdosis av Vasokinox orsakar ökade methemoglobinnivåer och NO₂-nivåer. En hög NO₂-koncentration kan framkalla akuta lunglesioner och fall av lungödem har rapporterats efter administrering av höga koncentrationer av inhaled kväveoxid.

Åtgärder vid fall av oavsiktlig överdosering hos patient:

- symptomatisk behandling av respiratoriska sjukdomar,
- i fall av ihållande methemoglobinemi trots minskning eller avbrott i behandlingen ska man överväga intravenös injektion av vitamin C eller metylenblått eller blodtransfusion, beroende på patientens tillstånd.

Åtgärder vid fall av massiv inhalation på grund av oavsiktligt läckage:

- medicinsk observation i minst 24 timmar
- vid fall av respiratoriska sjukdomar ska symptomatisk behandling administreras

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ANDRA PRODUKTER FÖR RESPIRATIONSSYSTEMET
ATC-kod: R07AX01.

Verkningsmekanism

Kväveoxid bildas endogent av ett stort antal celler i organismen, inklusive de som finns i kärlendotelet.

Det inducerar avspänning i glatta muskelceller i blodkärl vilket leder till vasodilatation genom att binda till cytosoliskt hemjärn i guanylatcyklas. Detta aktiverar guanylatcyklaset och ökar de intracellulära koncentrationerna av cykliskt guanosin-3',5'-monofosfat (GMPc). En ökning av intracellulärt GMPc i blodplättarna kan ligga bakom hämrad blodplättsaggregering

Farmakodynamisk effekt

Inhaled kväveoxid utövar en selektiv verkan på pulmonell arteriell cirkulation eftersom den har en så kort livstid. Hemoglobinet, som cirkulerar nära dess diffusionspunkt genom det alveolokapillära membranet, ansvarar för dess avaktivering.

Vasokinox inducerar en minskning av motståndet i lungkärlen och är effektivt enbart i närvaro av existerande vasokonstriktion i den ventilerade delen av lungan. Det förbättrar arteriell oxygenering genom att redistribuera blodflödet i lungorna från de icke-ventilerade områdena i lungan med en låg ventilations-/perfusionskvot (V/Q) till de ventilerade områdena, vilket leder till att shunt-effekten minskas. Kväveoxidens effekt är beroende av den alveolära rekryteringen.

Klinisk effekt och säkerhet

Administreringen av inhaled NO till prematura spädbarn som fötts före 34:e graviditetsveckan och har hypoxisk andningssvikt gav ingen nytta. Detta kan bero på komplikationerna förknippade med prematuriteten.

Nyttan med administrering av inhaled kväveoxid hos nyfödda spädbarn ≥ 34 graviditetsveckor med hypoxisk andningssvikt fastställs genom kontrollerade, randomiserade kliniska prövningar.

Effekten av inhalerad kväveoxid har undersökts hos nyfödda med hypoxisk andningssvikt av olika etiologier. I de fall då nyfödda har ihållande pulmonell hypertension, förbättrar inhalationen av NO oxygeneringen och minskar behovet för oxygenering genom ett extrakorporealt membran.

En metaanalys baserad på 14 randomiserade provningar utfördes hos fullgångna och nästan fullgångna spädbarn med hypoxemisk andningssvikt.

Det finns en signifikant effekt vad gäller en minskning av behovet för extrakorporeal membranoxxygenering (ECMO) (relativ risk 0,63; 95 % konfidensintervall (KI) 0,54; 0,75) (n=810).

Oxygeneringsparametrar rapporterades från sex studier som inkluderades i metaanalysen. Efter 30 till 60 minuters behandling är oxygeneringsindexet signifikant lägre i iNO-gruppen (viktad genomsnittlig skillnad -9,59; 95 % KI -12,50; -6,68) (n=698). PaO₂ efter 30 till 60 minuters behandling är signifikant högre i iNO-gruppen (viktad genomsnittlig skillnad 45,5 mmHg, 95 % KI 34,7; 56,3) (n=699). Oxygeneringen förbättras i ungefär 50 % av spädbarnen som får iNO (n=698).

Pulmonell hypertension och en ökning av motståndet i lungkärlen ses frekvent hos patienter som genomgår hjärtkirurgi och oftast efter avvänjning från hjärt-lungmaskin. Detta beror på vasokonstriktionen i lungorna som troligen orsakas av flera faktorer, däribland inflammatorisk respons på det kirurgiska ingreppet. Ökat motstånd i lungkärlen kan leda till högerkammarsvikt. Det är väl känt att inhalerad kväveoxid minskar motståndet i lungkärlen och försvagar det ökade lungartärtrycket, vilket kan leda till en ökning av högerkammarens ejektionsfraktion. Dessa effekter leder till hemodynamisk stabilisering och förbättrad oxygenering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inhalerad kväveoxid diffunderar via en systemisk väg. Den största delen går över det alveolokapillära membranet och binder till hemoglobin och ger en syremättnad på mellan 60 % och 100 %. Vid denna syremättnadsnivå fixeras kväveoxiden framförallt på oxyhemoglobin, som omvandlas till methemoglobin och nitrater. När syremättnaden är låg fixeras kväveoxiden på deoxyhemoglobin för att bilda en intermediär förening, nitrosylhemoglobin, som sedan bryts ned till kväveoxider och methemoglobin i närvaro av syre. Kväveoxid reagerar med syre och vatten för att bilda kvävedioxid och nitriter, som reagerar med oxyhemoglobin för att bilda methemoglobin och nitrater. Alltså är kväveoxidsmetaboliterna som återfinns i den systemiska cirkulationen huvudsakligen methemoglobin och nitrater.

Nitrater elimineras framförallt i urinen medan methemoglobin under flera timmar omsätts till hemoglobin med hjälp av endogena reduktaser. Nitraterna som utsöndras i urinen representerar över 70 % av den inhaleerde kväveoxiddosen.

Methemoglobindisposition som en funktion av tid och koncentration av kväveoxidexponering har undersökts hos nyfödda med andningssvikt. Methemoglobinkoncentrationerna ökar under de första 8 timmarna av kväveoxidexponering. De genomsnittliga methemoglobinnivåerna förblev lägre än 1 % i placebogruppen och i de grupper som fick 5 ppm och 20 ppm INOmax, men uppgick till cirka 5 % i den grupp som fick 80 ppm INOmax. Methemoglobinnivåer > 7 % uppnåddes bara av patienter som fick 80 ppm, där de omfattade 35 % av gruppen. Genomsnittstiden för att nå maximalt methemoglobin var 10 ± 9 (SD) timmar (median 8 timmar) hos dessa 13 patienter; men en patient nådde över 7 % först efter 40 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga toxiska effekterna i icke-kliniska säkerhetsstudier är relaterade till funktionella tecken på lungtoxicitet i samband med methemoglobinemi, den senare utgör en biomarkör för NO toxicitet.

I avsaknad av formella farmakokinetiska korrelationsstudier, kan säkerhetsmarginaler inte uppskattas i jämförelser mellan arter. Nyfödda / unga råttor som behandlats med kväveoxid 100 ppm från dag 2 till dag 29 av livet har inte visat någon toxicitet när det gäller postnatal utveckling, inklusive reproduktiv förmåga. Inga ytterligare studier för reproduktionstoxicitet har genomförts.

En uppsättning genotoxicitetstest har påvisat en mutagen potential med kväveoxid i vissa *in vitro*-testsystem troligen på grund av peroxynitrites och reaktiva syreföreningar som genereras genom oxidation av NO. Ingen klastogen effekt har observerats i *in vivo*. Inga carcinogenitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kväve

6.2 Inkompatibiliteter

All utrustning, inklusive kopplingsdon, slangar och kretsar, som används för administrering av kväveoxid måste vara tillverkat av material som är kompatibla med gasen. Av metalliska konstruktionsmaterial kan endast rostfritt stål rekommenderas. Testade polymerer som kan användas för administreringssystem för kväveoxid inkluderar polyeten (PE) och polypropen (PP).

I närvaro av syre bildar NO snabbt NO₂, se avsnitt 4.5.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Konstruktion av en administreringskrets för kväveoxid bestående av en central installation med centralt förvarade gasflaskor och fixerade rör och kopplingsdon vid patientens säng är förbjudet.

Inga särskilda temperaturanvisningar

Förvaring på apoteksavdelningen

Gasflaskorna måste förvaras i ett rent, välventilerat och låst utrymme som endast är avsett för förvaring av medicinska gaser. Ett specifikt område i detta rum ska uteslutande användas för förvaring av Vasokinox-gasflaskor. Dessa ska skyddas för att undvika att de faller och går sönder. De ska också skyddas mot oxiderande och/eller brännbara material samt fukt.

Förvaring på användarnas avdelning

Gasflaskan måste installeras i ett område som är utrustat med lämplig utrustning för att hålla den i upprätt ställning. Gasflaskan ska också skyddas för att undvika att de faller och går sönder och skyddas mot alla värme- och antändningskällor, oxiderande och/eller brännbara material samt fukt.

Gasflaskatransport

Gasflaskor måste transporteras med hjälp av lämplig utrustning (stång utrustad med kedjor, barriärer eller ringar) för att skydda dem så att de inte faller och går sönder. Då patienter som får kväveoxidbehandling flyttas mellan och inom sjukhus, måste gasflaskorna vara ordentligt fastsatta, hållas vertikalt och fallrisken ska undvikas. Särskild uppmärksamhet bör även ägnas fastsättningen av tryckreduceraren/-regulatorn för att undvika risken för att den råkar gå sönder.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gasflaskorna måste ha en kapacitet på 2-liter och 11-liter fyllda under ett tryck av 200 bar.

Gasflaskor av aluminiumlegering har en vitmålad kropp och en turkosmålad skuldra.

De är utrustade med restgasventil med en särskild utgångskoppling.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att undvika olyckor måste följande anvisningar följas noggrant:

- kontrollera att utrustningen fungerar innan den används.
- gasflaskorna skall vara säkert fastsatta i ställningen med kedjor eller hakar så att de inte råkar välta
- ventilen får aldrig öppnas abrupt: öppna den motsols, långsamt och fullständigt och vrid sedan ventilen ett kvarts varv medsols.
- hantera inte en gasflaska där ventilen inte är skyddad med en hätta och ett skyddshölje
- Använd en specifik koppling, ISO 5145: n°29 specifik NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- en tryckregulator som tillåter ett tryck som är minst 1,5 gånger gasflaskans maximala arbetstryck (200 bar) ska användas
- Före varje ny användning ska tryckreduceraren/-regulatorn renas med kväve/kväveoxidblandningen
- försök inte att reparera en defekt ventil
- skruva inte åt tryckreduceraren/-regulatorn med en tång, annars kan förseglingen krossas och administreringsenheten skadas.
- töm utandade gaser utomhus (undvik områden där de kan ackumuleras). Före användning ska det säkerställas att utrymmet har ett lämpligt ventilationssystem för att tömma gaser vid olycksfall eller oavsiktligt läckage.
- eftersom kväveoxid är färglöst och luktfritt rekommenderas användning av ett detektionssystem i alla utrymmen där den kommer att användas eller förvaras.
- Yrkeshygieniska exponeringsgränser (se avsnitt 4.2: Dosering och administreringssätt)

Det är förbjudet att montera ett kväveoxidrörledningssystem med förvaringslagret av gasflaskor, fasta nätverk och terminalenheter.

Anvisningar för destruktion av gasflaskor:

När gasflaskan är tom ska den inte kasseras. Tomma gasflaskor hämtas av leverantören.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AIR LIQUIDE *Santé* INTERNATIONAL

75 Quai d'Orsay

FR-75007 PARIS

FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54860

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-06-13/2018-03-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-02