

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lämmastikoksiid MESSER, 800 ppm (v/v) meditsiiniline surugaas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lämmastikoksiid (NO) 800 ppm (v/v).

200-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2 liitrine gaasiballoon sisaldab 15°C juures 381 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

200-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10 liitrine gaasiballoon sisaldab 15°C juures 1903 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

200-baarise absoluutse rõhu all täidetud 20 liitrine gaasiballoon sisaldab 15°C juures 3806 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Meditsiiniline surugaas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lämmastikoksiid koos abistava hingamise ja teiste asjakohaste ravimitega on näidustatud:

- ≥ 34 . rasedusnädalal sündinud pulmonaalhüpertensiooni kliiniliste või ehokardiograafiliste tunnustega respiratoorse hüpoksiaga vastsündinute raviks, et parandada oksügenisatsiooni ja vähendada kehavälise membraanoksügenisatsiooni vajadust.
- täiskasvanute ning laste (sünnist kuni 17 aasta vanuseni) südamekirurgiaga seotud peri- ja postoperatiivse pulmonaalhüpertensiooni raviks, et vähendada selektiivselt pulmonaalarteri rõhku ja parandada parempoolset ventrikulaarset funktsiooni ja oksügenisatsiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastsündinutel (PPHN)

Lämmastikoksiidi kasutamine peab toimuma vastsündinute intensiivravis kogenud arsti järelevalve all. Kasutamisel tuleb piirduda nende vastsündinute osakondadega, mis on saanud piisava väljaõppe lämmastikoksiidi manustamissüsteemi kasutamise osas. Lämmastikoksiid MESSER tuleb manustada ainult vastavalt neonatoloogi ettekirjutusele.

Lämmastikoksiid MESSER'it tuleb kasutada ventileeritavatel vastsündinutel, kes eeldatavalt vajavad toetusravi >24 tundi. Lämmastikoksiid MESSER'it tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. See hõlmab normaalsel rahulikul hingamisel kopsu läbiva õhuhulga/rõhu optimeerimist ja kopsu aktiveerimist (surfaktant, kõrgsageduslik ventileerimine ja positiivne rõhk väljahingamisel.

Südameoperatsiooniga seotud pulmonaalhüpertensioon

Lämmastikoksiidi ravi määramist peab juhendama arst, kellel on kogemusi südame-veresoonkonna anesteesia ja intensiivravi osas. Ravi määramine peab piirnema ainult nende südame-veresoonkonna haiguste raviüksustega, mis on saanud vastava väljaõppe lämmastikoksiidi raviks. Lämmastikoksiid MESSER'it tohib manustada ainult anesthesioloogi või intensiivraviarsti ettekirjutuse kohaselt.

Annustamine

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastündinutel (PPHN)

Lämmastikoksiid MESSER'i soovitatav maksimaalne annus on 20 ppm ja seda annust ei tohi ületada. Kliinilistes uuringutes oli algannuseks 20 ppm. Alustades niipea kui võimalik, tuleb 4...24 ravitunni jooksul annust vähendada 5 ppm-ni eeldusel, et arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav. Sissehingatava lämmastikoksiidi ravi tuleb jätkata 5 ppm juures seni, kuni vastündinu oksügenisatsioon on paranenud nii, et FiO₂ (sissehingatud hapniku fraktsioon) on <0,60. Ravi võib jätkata kuni 96 tundi või seni, kuni põhiline hapniku desaturatsioon on lahenenud ja vastündinu on valmis Lämmastikoksiid MESSER'i ravist võõrutamiseks. Ravi kestus varieerub, kuid on tavaliselt lühem kui neli päeva. Juhul kui ravivastus sissehingatavale lämmastikoksiidile puudub, vt lõik 4.4.

Võõrutamine

Lämmastikoksiid MESSER'ist võõrutamist tuleb proovida siis, kui abistavat hingamist on oluliselt vähendatud või pärast 96-tunnist ravi. Kui inhaleeritava lämmastikoksiidiga ravi on otsustatud lõpetada, tuleb 30 minutiks kuni 1 tunniks vähendada annust 1 ppm-ni. Kui Lämmastikoksiidi MESSER manustamisel 1 ppm juures ei esine oksügenisatsioonis muutusi, tuleb FiO₂ suurendada 10% võrra, Lämmastikoksiidi MESSER manustamine lõpetatakse ja vastündinuid jälgitakse hoolikalt hüpokseemia tekke suhtes. Kui oksügenisatsioon langeb >20%, tuleb jätkata Lämmastikoksiidi MESSER ravi 5 ppm juures ja kaaluda ravi lõpetamist Lämmastikoksiid MESSER'iga ning uuesti alustada 12...24 tunni järel. Imikud, keda ei saa 4nda ravipäeva lõpuks Lämmastikoksiid MESSER'ist võõrutada, tuleb teostada diagnostika kaasuvate haiguste suhtes.

Südamekirurgiaga seotud pulmonaalhüpertensioon

Lämmastikoksiid MESSER'it tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. Kliinilistes uuringutes on lämmastikoksiidi manustatud perioperatiivselt lisaks teistele standardsetele ravirežiimidele, sealhulgas inotroopsed ja vasoaktiivsed ravimid. Lämmastikoksiidi manustamisel tuleb hoolikalt jälgida hemodünaamikat ja oksügenisatsiooni.

Lapsed sünnist kuni 17 aasta vanuseni (vastündinud, imikud ja väikelapsed, lapsed ja noorukid)

Inhaleeritava lämmastikoksiidi algannus on 10 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 20 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleb kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Kliinilised andmed soovitava annuse kohta patsientidel vanuses 12...17 aastat on piiratud.

Täiskasvanud

Inhaleeritava lämmastikoksiidi algannus on 20 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 40 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleb kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Inhaleeritava lämmastikoksiidi toime on kiire, pulmonaalarteri rõhu vähenemist ja oksügenisatsiooni paranemist on näha 5...20 minuti jooksul. Ebapiisava vastuse korral võib annust tiitrida pärast vähemalt 10 minuti möödumist.

Kui pärast 30-minutilist ravi ei ilmne kasulikku füsioloogilist mõju, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Pulmonaalse rõhu alandamiseks võib ravi alustada perioperatiivse protsessi mistahes hetkel. Kliinilistes uuringutes alustati ravi sageli enne eraldamist kunstliku vereringe aparaadist. Inhaleeritud NO-d on perioperatiivselt manustatud kuni 7-päevase perioodi vältel, aga tavaline raviaeg on 24 kuni 48 tundi.

Võõrutamine

Lämmastikoksiid MESSER'ist võõrutamist tuleb proovida niipea kui hemodünaamika on stabiliseerinud, koos võõrutamisega hingamisaparaadist ja inotroopsest toest. Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võõrutamist tuleb läbi viia astmeliselt. Lämmastikoksiidi annust tuleb astmeliselt vähendada kuni 1 ppm-ni 30 minutiks, jälgides pidevalt süsteemset ja tsentraalset rõhku, ning seejärel kinni keerata. Võõrutamist tuleb proovida vähemalt iga 12 tunni järel, kui patsient on madala lämmastikoksiidi annuse korral stabiilne.

Liiga kiire võõrutamine inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu uut tõusu koos vereringe häiretega.

Lapsed

Lämmastikoksiid MESSER'i ohutus ja efektiivsus enneaegsetel, enne 34. rasedusnädalat sündinud lastel ei ole veel kinnitust leidnud. Hetkel olemasolevad andmed on toodud lõigus 5.1, kuid soovitusi annustamiseks ei saa anda.

Manustamisviis

Endotrahheopulmonaalne.

Lämmastikoksiidi manustatakse patsientidele mehaanilise ventileerimise pärast lahjendamist hapniku/õhu seguga, kasutades lämmastikoksiidi heakskiidetud (CE-märgistusega) manustamissüsteemi. Enne ravi alustamist veenduda, et seade on seadistatud vastavalt balloonis oleva gaasi kontsentratsioonile.

Manustamissüsteem peab sõltumata hingamisaparaadist kindlustama püsiva inhaleeritava lämmastikoksiidi kontsentratsiooni. Vastsündinute ventileerimine pideva vooluga on see saavutatav, kui Lämmastikoksiidi MESSER infundeeritakse madala voo hingamisaparaadi torustiku sissehingamisvoolikusse. Vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimist võib seostada tippudega lämmastikoksiidi kontsentratsioonis. Lämmastikoksiidi jaotussüsteem vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimiseks peab olema küllaldane, et vältida tippe lämmastikoksiidi kontsentratsioonis.

Sissehingatava Lämmastikoksiid MESSER kontsentratsiooni tuleb pidevalt mõõta patsiendi lähedalt torustiku sissehingamisosast. Samast kohast tuleb mõõta ka lämmastikdioksiidi (NO₂) kontsentratsiooni ja FiO₂, kasutades kalibreeritud ja heakskiidetud (CE-märgistusega) seireseadmeid. Patsiendi ohutuse tagamiseks tuleb paigaldada asjakohased häireseadeldised Lämmastikoksiidi MESSER (± 2 ppm määratud annusest), NO₂ (1 ppm) ja FiO₂ ($\pm 0,05$) jaoks. Lämmastikoksiid MESSER gaasiballooni rõhk peab olema nähtav, võimaldamaks õigeaegset gaasiballooni vahetamist ilma tahtmatute kadudeta, ja tagavara gaasiballoonid peavad olema õigeaegselt vahetamiseks kättesaadavad. Lämmastikoksiid MESSER'i ravi peab võimaldama manuaalselt ventileerida nt imemisel, patsiendi transportimisel ja elustamisel.

Süsteemirikke või elektrikatkestuse korral peavad olema kättesaadavad elektrivarustuse abipatarei ja lämmastikoksiidi manustamise reservsüsteem. Jälgimise seadmestiku elektrivarustus peab olema manustamisseadmest sõltumatu. Lämmastikoksiidi toime ülemmäär (keskmine toime) personalile, mis on määratletud tööseadusandlusega, on enamikus riikides 25 ppm 8 tunni jooksul (30 mg/m³) ja vastav NO₂ määr on 2...3 ppm (4...6 mg/m³).

Manustamisalane teave

Haiglapersonalile põhielemendid on järgmised.

Õige ülespanek ja ühendused

- Ühendused gaasiballooni ja patsiendi hingamisaparaadiga

Kasutamine

- Kasutamiseelsete kontrolltoimingute loetelu (toiminguid, mis on nõutavad vahetult enne iga patsiendi ventileerimist, et kindlustada süsteemi õige töötamine ja selle puhastamine NO₂-st)
- Seadme seadistamine lämmastikoksiidi õige kontsentratsiooni manustamiseks
- NO, NO₂ ja O₂ jälgimisseadmete ülemise ja alumise häirepiiri seadistamine
- Manuaalse manustamise tagavarasüsteemi kasutamine
- Gaasiballoonide ja puhastussüsteemi õige vahetamise toimingud
- Avariisignalisaatorid
- NO, NO₂ ja O₂ jälgimisseadme kalibreerimine
- Süsteemi igakuised kontrollprotseduurid

Methemoglobiini (MetHb) tekke jälgimine

Võrreldes täiskasvanutega on vastündinutel ja väikelastel methemoglobiini reduktaasi aktiivsus vähenenud. Methemoglobiini tuleb mõõta ühe tunni jooksul pärast Lämmastikoksiid MESSER'iga ravi alustamist, kasutades analüsaatorit, mis suudab eristada lootehemoglobiini ja methemoglobiini. Kui see on >2,5%, tuleb vähendada Lämmastikoksiid MESSER'i annust ja kaaluda võib vähendavate ainete kasutamist, nt metüleensinine.

Kuigi methemoglobiin tõuseb harva olulisel määral, tuleb ettevaatusena korrata methemoglobiini mõõtmist iga ühe kuni kahe päeva järel, olenemata esmaselt mõõdetud madalast sisaldusest.

Südamekirurgia täiskasvanud patsientidel tuleb methemoglobiini mõõta ühe tunni jooksul alates Lämmastikoksiid MESSER'iga ravi alustamisest. Kui methemoglobiini tõuseb tasemeni, mis võib ohustada piisavat hapnikuvarustust, siis tuleb Lämmastikoksiid MESSER'i annust vähendada ning manustada vähendavaid aineid, näiteks metüleensinist.

Lämmastikoksiidi (NO₂) moodustumise jälgimine

Vahetult enne iga patsiendi ravi alustamist, tuleb süsteem NO₂-st puhastada. NO₂ kontsentratsioon tuleb hoida nii madal kui võimalik ja alati < 0,5 ppm. Kui NO₂ on > 0,5 ppm, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes, NO₂ analüsaator tuleb uuesti kalibreerida ning Lämmastikoksiid MESSER ja/või FiO₂ tuleb võimalusel vähendada. Kui Lämmastikoksiid MESSER'i kontsentratsioonis esineb ootamatu muutus, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes ja analüsaator uuesti kalibreerida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vastsündinud, kes on sõltuvad verevoolu šuntidest paremalt vasakule või olulisel määral vasakult paremale.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ebapiisav vastus

Kui leitakse, et kliiniline vastus on 4...6 tundi pärast Lämmastikoksiid MESSER'iga ravi alustamist ebapiisav, tuleb kaaluda alljärgnevat.

Patsientide puhul, kes viiakse üle teise haiglasse, tuleb kindlustada lämmastikoksiidi andmise võimalus transpordi ajal, vältimaks nende seisundi halvenemist Lämmastikoksiid MESSER'iga ravi järsu katkestamise tõttu. Jätkuva halvenemise või paranemise puudumisel tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi, nt võimalusel kehavälist membraanoksügenatsiooni (ECMO), mille määratlevad kohalikel võimalustel põhinevad kriteeriumid.

Patsientide erirühmad

Kliinilistes uuringutes ei ole näidatud inhaleeritava lämmastikoksiidi efektiivsust kaasasündinud diafragmaalsongaga patsientidel.

Ravi inhaleeritava lämmastikoksiidiga võib süvendada südamepuudulikkust vasakult paremale šundi korral. See on tingitud pulmonaalsest vasodilatatsioonist, mille põhjustab sissehingatav lämmastikoksiid ja mille tulemusena juba olemasolev pulmonaalne hüperperfusioon suureneb veelgi, põhjustades seega potentsiaalselt edasi- või tagasiulatuvat rikke. Seetõttu soovitatakse enne lämmastikoksiidi manustamist kopsuarteri kateteriseerimist või tsentraalset hemodünaamika ehhokardiograafilist kontrolli. Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleb kasutada ettevaatlikult komplitseeritud südamerikkega patsientidel, kus pulmonaalarteri kõrge rõhk on oluline vereringe hoidmiseks.

Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleb samuti kasutada ettevaatusega vasakpoolse ventrikulaarse funktsioonihäirega ja kõrgeenenud pulmonaalse kapillaarse rõhuga patsientidel, kuna neil võib esineda suurenenud risk südamepuudulikkuse tekkeks (nt kopsuturse).

Ravi lõpetamine

Lämmastikoksiid MESSER manustamist ei tohi lõpetada järsku, kuna see võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu tõusu ja/või vere oksügenisatsiooni halvenemist (PaO₂). Oksügenisatsiooni halvenemine ja pulmonaalarteri rõhu tõus võivad ilmned ka vastasündinutel, kellel puudub ravivastus Lämmastikoksiid MESSER'ile. Inhaleeritavast lämmastikoksiidist tuleb võõrutada ettevaatlikult. Patsientidele, keda transporditakse täiendava ravi eesmärgil teise raviasutusse ja kellele tuleb jätkuvalt manustada inhaleeritavat lämmastikoksiidi, tuleb transpordi ajaks kindlustada inhaleeritava lämmastikoksiidi piisav varu. Haiget saatval arstil peab olema tagatud võimalus lämmastikoksiidi reservsüsteemi kasutamiseks.

Methemoglobiini teke

Sissehingatavast lämmastikoksiidist imendub suurem osa süsteemselt. Lämmastikoksiidi lõpp-produktideks vereringes on ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat. Jälgida tuleb methemoglobiini kontsentratsiooni veres (vt lõik 4.2).

NO₂ teke

Lämmastikoksiidi ja hapnikku sisaldavates gaasisegudes, tekib kiiresti NO₂ ning sel moel võib lämmastikoksiid põhjustada hingamisteede põletikku ja kahjustust. Lämmastikoksiidi annust tuleb vähendada, kui lämmastikdioksiidi kontsentratsioon ületab 0,5 ppm.

Mõju trombotsüütidele

Loomkatsed on näidanud, et lämmastikoksiid võib mõjutada hemostaasi, mille tulemuseks on veritsusaja pikenemine. Andmed täiskasvanute kohta on vastukäivad ning respiratoorse hüpoksia ajaliste ja peaaegu ajaliste vastasündinutega läbiviidud randomiseeritud kontrolliga uuringutes ei ole veritsust põhjustanud tüsistuste suurenemist täheldatud.

Hemostaasi regulaarne jälgimine ja veritsusaja määramine on soovitatav juhul, kui Lämmastikoksiid MESSER'it manustatakse rohkem kui 24 tunni vältel patsientidele, kellel on funktsionaalne või kvantitatiivne trombotsüütide anomaalia, madal hüübimisfaktor või kes saavad ravi antikoagulantidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta ei ole teostatud.

Olulist kliinilist koostoimet teiste respiratoorse hüpoksia raviks kasutatavate ravimitega ei saa olemasolevatele andmetele toetudes välistada. Lämmastikoksiid MESSER'il võib olla methemoglobineemia kujunemisel koostoime lämmastikoksiidi ühenditega, sh naatriumnitroprussiidi ja nitroglütseriiniga. Lämmastikoksiid MESSER on ohutult manustatud koos tolasoliini, dopamiini, dobutamiini, steroidide, surfaktandi ja kõrgsagedusliku ventileerimisega.

Ravimi kasutamist koos teiste vasodilaatoritega (nt sildenafil) ei ole ulatuslikult uuritud. Olemasolevate andmete alusel võib ravim avaldada mõju tsentraalsele vereringele, pulmonaalarteri rõhule ja parema vatsakese funktsioonile. Ettevaatlik peab olema inhaleeritava lämmastikoksiidi kasutamisel koos teiste vasodilaatoritega, mis toimivad cGNO või cAMP süsteemis.

Methemoglobiini tekke oht suureneb, kui methemoglobiini kontsentratsiooni teadaolevalt suurendavaid aineid (nt alküülnitraadid ja sulfoonamiidid) manustatakse koos lämmastikoksiidiga. Seetõttu tuleb aineid, mis teadaolevalt tõstavad methemoglobiini sisaldust kasutada inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi ajal ettevaatlikult. Prilokaiin võib nii peroraalsel, parenteraalsel kui ka paiksel manustamisel põhjustada methemoglobineemiat. Ettevaatlik peab olema Lämmastikoksiid MESSER'i kasutamisel üheaegselt prilokaiini sisaldavate ravimitega.

Hapniku juuresolekul oksüdeerub lämmastikoksiid kiiresti derivaatideks, mis on bronhiaalepiteelile ja alveolaarsele kapillaarmembraanile toksilised. Peamiseks moodustuvaks ühendiks on lämmastikdioksiid (NO₂) ja see võib hingamisteedes põhjustada põletikku ja kahjustusi. Loomkatsete tulemused viitavad sellele, et väikeses koguses NO₂ -ga kokkupuutumise tagajärjel suureneb vastuvõtlikkus hingamisteede nakkustele. Lämmastikoksiidiga ravi ajal peab NO₂ kontsentratsioon olema <0,5 ppm, kui lämmastikoksiidi annus on <20 ppm. Kui NO₂ kontsentratsioon ületab ükskõik millal 1 ppm, tuleb lämmastikoksiidi annust kohe vähendada. Vt lõik 4.2 teavet NO₂ jälgimise kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed lämmastikoksiidi kasutamisest rasedatel. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Ei ole teada, kas lämmastikoksiidi eritub rinnapiima.

Lämmastikoksiid MESSER'it ei tohi kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsuse osas ei ole uuringuid teostatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusalaane ülevaade

Pärast inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi järsku lõpetamist võib esineda tagasilöögi reaktsioon; oksügenisatsiooni vähenemine ja tsentraalse rõhu tõusmine ning selle tulemusel süsteemse vererõhu alanemine. Tagasilöögi reaktsioon on Lämmastikoksiid MESSER'i kliinilisel kasutamisel levinuim kõrvaltoime. Tagasilööki võib toimuda nii ravi algusjärgus kui ka hiljem.

Ühes kliinilises uuringus (NINOS) olid intrakraniaalse verejooksu, IV astme verejooksu, periventrikulaarse leukomalaatsia, ajuinfarkti, antikonvulsantravi vajavate krampihooegade, kopsuverejooksu või seedetrakti verejooksu esinemissagedus ja raskus ravirühmades sarnane.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletakse lämmastikoksiidi kõrvaltoimed, mis esinesid 212 vastündinul (<1 kuu vanused) CINRGI uuringu käigus või turuletulekujärgselt. Esitatud

sageduskategooriad tuginevad järgmisele konventsioonile:

| | |
|-----------|--|
| Väga sage | (≥1/10) |
| Sage | (≥1/100 kuni <1/10) |
| Aeg-ajalt | (≥1/1000 kuni <1/100) |
| Harv | (≥1/10 000 kuni <1/1000) |
| Väga harv | (<1/10 000) |
| Teadmata | (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). |

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga arv | Teadmata |
|--|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------|----------|--|
| Vere- ja lümfisüsteemi häired | Trombo-süto-peenia ^a | - | Methaemoglobinaemia ^a | - | - | - |
| Südame häired | - | - | - | - | - | Bradükardia ^b (ravi järsul katkestamisel) |
| Vaskulaarsed häired | - | Hüpotoonia ^{a,b,d} | - | - | - | - |
| Respiratoorse, rindkere ja mediastiinumi häired | - | Atelektaas ^a | - | - | - | Hüpoksia ^{b,d} Düspnoe ^c Ebamugavustunne rindkeres ^c Suu kuivus ^c |
| Närvisüsteemi häired | - | - | - | - | - | Peavalu ^c Pearinglus ^c |

^a Esines kliinilise uuringu käigus

^b Esines turuletulekujärgselt

^c Esines turuletulekujärgselt tervishoiutöötajatel juhuleiuna

^d Turuletulekujärgse ohutusseire (PMSS) andmed, ravimi manustamise järsu lõpetamisega seotud toimed ja/või tarnesüsteemi häired. Pärast inhaleeritava lämmastikoksiidiga ravi järsku lõpetamist on kirjeldatud kiirelt kulgevaid tagasilöögi reaktsioone, nt. intensiivistunud pulmonaalset vasokonstriksiooni ja hüpoksiat, mis viib kardiovaskulaarse kollapsini.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi võib põhjustada methemoglobiini tõusu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Lämmastikoksiid MESSER'i üleannustamine avaldub methemoglobiini ja NO₂ tõus. NO₂ tõus võib põhjustada ägedat kopsukahjustust. Methemoglobineemia vähendab vereringe võimet transportida hapnikku.

Juhtimine

Kliinilistes uuringutes raviti NO₂ >3 ppm või methemoglobiini >7% Lämmastikoksiid MESSER'i annuse vähendamise või manustamise lõpetamisega.

Methemoglobineemiat, mis ei taandu pärast ravi vähendamist või lõpetamist, võib vastavalt kliinilisele seisundile ravida intravenoosse C-vitamiini, metüleensinise või vereülekandega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised hingamissüsteemi toimivad ained. ATC-kood: R07AX01.

Toimemehhanism

Lämmastikoksiid on ühend, mida toodavad paljud keharakud. See lõdvestab veresoonte silelihaskude, seondudes tsütosoolse guanülaatsüklaasi heemiosaga, aktiveerides guanülaatsüklaasi ja suurendades tsüklilise guanosiin-3',5'-monofosfaadi rakusisesed tasemeid, mis kutsuvad esile vasodilatatsiooni. Lämmastikoksiid tekitab sissehingamisel selektiivse pulmonaalse vasodilatatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Lämmastikoksiid MESSER näib suurendavat arteriaalse hapniku (PaO₂) partsiaalset rõhku, laiendades kopsuveresooni kopsu paremini ventileeritavates osades, jaotades kopsuvereringe ümber kopsu madala ventileerituse/perfusiooni (V/Q) määraga piirkondadest normaalse määraga piirkondadesse..

Vastsündinute persisteriv pulmonaalhüpertensioon (PPHN) esineb primaarse arengudefektina või põhjustatuna sekundaarselt teistest haigustest, nt mekooniumi aspiratsiooni sündroomist (MAS), kopsupõletikust, sepsisest, hüaliinmembraantõvest, kaasasündinud diafragmaalsongast (CDH) ja pulmonaalhüpoplaasiast. Nende seisundite korral esineb kõrge kopsuveresoonte resistentsus (PVR), mille tulemusena tekib hüpokseemia *ductus arteriosus*'e ja/või *foramen ovale* šundist paremalt vasakule (*right-to-left*). Pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinute puhul võib Lämmastikoksiid MESSER parandada oksügenatsiooni (nagu näitab PaO₂ oluline tõus).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lämmastikoksiid MESSER efektiivsust on uuritud erinevate etioloogiatega respiratoorse hüpoksiaga ajaliste ja peaaegu ajaliste vastsündinute puhul.

NINOS uuringus randomiseeriti 235 respiratoorse hüpoksiaga vastsündinut, kes said lämmastikoksiidi koos 100% O₂ (n = 114) või ilma selleta (n = 121), enamik neist algkontsentratsiooniga 20 ppm mediaanse manustamisajaga 40 tundi, võimalusel koos võõrutamisega madalatel annustel. Selle randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga uuringu eesmärgiks oli määratleda, kas sissehingatud lämmastikoksiid vähendab surmajuhtude esinemist ja/või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadust. Vastsündinutel, kellel esines 20 ppm juures vähem kui täielik ravivastus, hinnati ravivastust 80 ppm lämmastikoksiidile või kontrollgaasile. Surmajuhtude esinemise ja/või alustamise kombineeritud esinemissagedus (prospektiivne määratletud esmane tulemusnäitaja) näitas lämmastikoksiidi ravirühma olulist eelist (46% vs 64% , p = 0,006). Lisaks viitasid andmed täiendava kasu puudumisele lämmastikoksiidi suurema annuse korral. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane. 18...24 kuu vanuses tehtud järelkontrolli tulemused vaimse, motoorse, audioloogilise ja neuroloogilise leiu hindamise osas olid kahes rühmas sarnased.

CINRGI uuringus randomiseeriti 186 ajalist ja peaaegu ajalist respiratoorse hüpoksiaga ja kopsude hüpoplaasiata vastsündinut, kes said kas Lämmastikoksiid MESSER (n = 97) või lämmastikgaasi (platseebo, n = 89) algkontsentratsiooniga 20 ppm koos võõrutamisega 5 ppm-ni pärast 4...24 tundi, mediaanne manustamisae 44 tundi. Prospektiivselt määratletud esmaseks tulemusnäitajaks oli ECMO vajadus. Lämmastikoksiid MESSER saanud rühma

vastsündinud vajasid võrreldes kontrollrühmaga märgatavalt vähem ECMO-d (31% vs 57%, $p < 0,001$). Lämmastikoksiid MESSER'i rühmal oli märgatavalt paranenud oksügenisatsioon (mõõdetuna PaO_2-s), OI ja alveolaar-arteriaalne gradient (kõigi näitajate puhul $p < 0,001$). Lämmastikoksiid MESSER'iga ravitud 97 patsiendist kahel (2%) lõpetati uuringuravimi manustamine methemoglobiini sisalduse $>4\%$ tõttu. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja hulk oli kahes uuringurühmas sarnane.

Südamekirurgia patsientidel on sageli märgatud pulmonaalarteri rõhu tõusu pulmonaalse vasokonstriksiooni tõttu. On leitud, et inhaleeritav lämmastikoksiid vähendab valikuliselt pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja suurenenud pulmonaalarteri rõhku. See võib tõsta parema vatsakese väljavoolu fraktsiooni. See omakorda parandab vereringet ja oksügenisatsiooni pulmonaalses vereringes.

INOT27 uuringus randomiseeriti 795 respiratoorse hüpoksiaga enneaegset vastsündinut (sündinud enne 29. rasedusnädalat), kes said kas Lämmastikoksiid MESSER ($n=395$) annuses 5 ppm või lämmastikku (platseebo $n = 400$), alates esimesest 24 elutunnist ja neid raviti vähemalt 7 päeva, kuni 21 päeva. Esmane tulemusnäitaja ehk surmajuhtude või BPD tõhususe kombineeritud tulemused 36. rasedusnädalal ei näidanud märgatavat erinevust rühmade vahel, isegi mitte rasedusnädalate arvu kohanduse kasutamisel kovariandina ($p=0,40$) või sünnikaalu kasutamisel kovariandina ($p=0,41$). Intraventrikulaarse verejooksu üldine esinemissagedus oli iNO raviga lastel 114 (28,9%), seevastu kontrollrühma vastsündinutel oli see 91 (22,9%). Üldine surmade arv 36. nädalal oli veidi kõrgem iNO rühmas; 53/395 (13,4%), kontrollrühmas oli see 42/397 (10,6%). INOT25 uuring, milles uuriti iNO toimet enneaegsetel hüpoksiaga vastsündinutel, ei näidanud paremaid tulemusi ellujäänutel, kellel BPD puudus. Selles uuringus ei leitud erinevusi IVH või surma esinemissageduse osas. BALLR1 uuring, milles samuti hinnati iNO toimet enneaegsetel vastsündinutel, kuid kus iNO lähtekontsentratsiooniga 20 ppm alustati 7. päeval, andis tulemuseks oluliselt suurema arvu 36. rasedusnädalal sündinud ja ellujäänud vastsündinuid, kellel BPD puudus, s.t 121 (45% vs 95 (35,4%) $p < 0,028$. Selles uuringus ei märgatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Lämmastikoksiid reageerib keemiliselt hapnikuga, moodustades lämmastikdioksiidi.

Lämmastikoksiidil on paaritu elektron, mis muudab molekuli reaktiivseks. Bioloogilises koes võib lämmastikoksiid moodustada koos superoksiidiga (O_2^-) ebastabiilse ühendi peroksünitriti, mis võib edasise redoksreaktsiooni kaudu põhjustada koekahjustuse. Lisaks sellele on lämmastikoksiidil afiinsus metalloproteiinidele, mistõttu ta võib reageerida ka SH-rühmaga moodustades valkudega nitrosüülühendeid. Lämmastikoksiidi keemilise reaktsioonivõime kliiniline tähendus koes ei ole teada. Uuringud näitavad, et lämmastikoksiidil on pulmonaalne farmakodünaamiline toime juba 1 ppm hingamisteesiseste kontsentratsioonide juures.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Lämmastikoksiid MESSER'iga läbi viidud uuringute tulemusi persisterivat pulmonaalhüpertensiooni või teisi pulmokardiaalset haigust põdevate laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Lämmastikoksiidi farmakokineetikat on uuritud täiskasvanutel. Pärast sissehingamist imendub lämmastikoksiid süsteemselt. Suurem osa sellest läbib kopsukapillaare, kus see ühineb hemoglobiiniga, mis on 60...100% hapnikuga küllastatud. Sellisel hapnikuga küllastatuse tasemel ühineb lämmastikoksiid peamiselt oksühemoglobiiniga, moodustades methemoglobiini ja nitraadi. Kui hapnikuga küllastatus on madal, võib lämmastikoksiid ühineda desoksühemoglobiiniga, moodustades ebapüsivalt nitrosüülhemoglobiini, mis konverteeritakse hapniku toimel lämmastikoksiidideks ja methemoglobiiniks. Pulmonaalsüsteemis võib lämmastikoksiid ühineda hapniku ja veega, moodustades vastavalt lämmastikdioksiidi ja nitriti, mis reageerivad oksühemoglobiiniga, moodustades

methemoglobiini ja nitraadi. Seetõttu on lämmastikoksiidi vereringesse minevateks lõpp-produktideks ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat .

Biotransformatsioon

Methemoglobiini tekke eelsoodumust on uuritud hingamispuudulikkusega vastsündinutel toimeaja ja lämmastikoksiidi kontsentratsiooni funktsioonina. Methemoglobiini kontsentratsioonid suurenevad lämmastikoksiidi manustamise tingimustes esimese 8 tunni jooksul. Keskmine methemoglobiini tase jäi platseebo- ning 5 ppm ja 20 ppm Lämmastikoksiidi MESSER rühmades alla 1%, kuid 80 ppm Lämmastikoksiidi MESSER rühmas ulatus umbes 5%-ni. Methemoglobiini sisaldus >7% saavutati ainult neil patsientidel, kes said 80 ppm, mis moodustas 35% rühmast. Methemoglobiini maksimaalse tasemeni jõudmise keskmine aeg oli neil 13 patsiendil 10 ± 9 (standardhälve) tundi (mediaan 8 tundi), kuid üks patsientidest ei ületanud 7% enne 40 tundi.

Eritumine

Lämmastikoksiidi peamiseks uriini erituvaks metaboliidiks on nitraat, moodustades >70% sissehingatud lämmastikoksiidi annusest. Nitraat eemaldatakse plasmast neerude kaudu kiirusega, mis läheneb glomerulaarfiltratsiooni kiirusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Äge toksilisus on seotud methemoglobiini kontsentratsiooni suurenemisest tingitud anoksiaga.

Lämmastikoksiid on mõnes eksperimentaalses süsteemis osutunud genotoksiliseks.

Rottide puhul, inhalatsioonil mitte üle soovitatava annuse (20 ppm) 20 tundi/päevas kuni kahe aasta jooksul, ei ole uuringud näidanud kartsinogeenset toimet. Suuremate annuste mõju ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lämmastik.

6.2 Sobimatus

Hapniku juuresolekul moodustab NO kiiresti NO₂ (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 50°C.

Tuleb järgida rõhu all olevate anumate käsitlemise kõiki eeskirju.

Gaasiballoone hoida hästiventileeritud ruumides või ventileeritud ladudes, kus nad on kaitstud vihma ja otsese päikesevalguse eest.

Gaasiballoone tuleb kaitsta löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

Säilitamine apteegis

Gaasiballoone tuleb hoida õhurikkas, puhtas ja lukustatud ruumis, mis on mõeldud ainult meditsiiniliste gaaside hoidmiseks. Selles ruumis peab olema eraldi ala lämmastikoksiidi gaasiballoonide hoidmiseks.

Säilitamine meditsiiniüksuses

Gaasiballoon tuleb panna asjakohaste, gaasiballooni vertikaalselt hoidvate seadmetega varustatud kohta.

Gaasiballoonide transport

Gaasiballoone tuleb transportida asjakohaste seadmetega, kaitsmaks neid löögi- ja kukkumisohtu eest. Lämmastikoksiid MESSER'iga ravitavate patsientide haiglasisesel või haiglatevahelisel transportimisel peavad gaasiballoonid olema kinnitatud liikumatult nii, et gaasiballoonid püsivad vertikaalasendis, vältimaks ümberkukkumise või väljastatava gaasikoguse muutumise ohtu. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ka rõhuregulaatori kinnitusele, vältimaks juhuslike rikete ohtu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2-liitrine, 10-liitrine ja 20-liitrine 200-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (tähis türkiissinise õla ja valge korpusega), mis on varustatud spetsiaalse väljalaskeühendusega roostevabast terasest jääkrõhu ventiiliga.

| Mahuti veemaht [l] | Samaväärne gaasiline lämmastikoksiidi kogus liitrites 1 baari ja 15 °C juures |
|--------------------|---|
| 2 | 381 |
| 10 | 1903 |
| 20 | 3806 |

Pakendi suurused:

2-liitrine alumiiniumist gaasiballoon

10-liitrine alumiiniumist gaasiballoon

20-liitrine alumiiniumist gaasiballoon

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käitlemiseks

Lämmastikoksiidi MESSER kasutamise-/käsitsemisjuhend

Lämmastikoksiidi MESSER ballooni ühendamisel veenduge, et balloonis oleva gaasi kontsentratsioon vastab süsteemis seadistatud kontsentratsioonile.

Igasuguste õnnetusjuhtumite vältimiseks tuleb rangelt täita alljärgnevat juhendeid.

- enne kasutamist tuleb kontrollida aine seisundit
- kukkumise vältimiseks peavad gaasiballoonid olema liikumatult kinnitatud
- kasutamise ajal peab ventiil olema täielikult avatud, avamiseks ei tohi kasutada jõudu
- defektset ventiili ei tohi kasutada ega parandada parandada, see tuleb tagastada tarnijale/tootjale
- rõhuregulaator tuleb enne iga kasutamist läbi puhuda lämmastiku-lämmastikoksiidi seguga, vältimaks lämmastikoksiidi sissehingamist
- rõhuregulaatorit ei tohi tihendi vigastamise ohu tõttu pingutada tangidega

Kogu seadmestik, sealhulgas ühendused, torustik ja jaotussüsteemid, mida kasutatakse lämmastikoksiidi manustamisel, peab olema valmistatud selle gaasiga kokkusobivatest materjalidest. Korrosiooni seisukohast lähtudes võib jaotussüsteemi jagada kaheks tsooniks:

1) gaasiballooni ventiilist kuni niisutini (kuiv gaas) ja 2) niisutist kuni suudmikuni (niiske gaas, mis võib sisaldada NO₂). Katsed näitavad, et kuivi lämmastikoksiidisegusid võib kasutada enamiku materjalidega. Lämmastikdioksiidi ja niiskuse olemasolu loovad aga sööbiva keskkonna. Metallist materjalide hulgas võib soovitada ainult roostevaba terast. Testitud polümeeride hulgas, mida võib kasutada lämmastikoksiidi manustamissüsteemides, on polüetüleen (PE) ja polüpropüleen (PP). Kasutada ei tohi butüülkummi, polüamiidi ja poliüuretaani. Puhta lämmastikoksiidi ja teiste korrodeerivate gaasidega on laialdaselt kasutatud polütrifluorokloroetüleen, heksafluoropropeen-vinülideenkopolümeeri ja polütetrafluoretüleen. Neid loetakse sel määral inertseteks, et katsetamist ei nõutud.

Lämmastikoksiidi jaotus läbi gaasiballoon-gaasikeskuse, paikse võrgu või lõppseadmetega lämmastikoksiidi jaotustorustiksüsteemi on keelatud.

Üldiselt ei ole liigse gaasi läbipuhumine vajalik. Küll aga tuleb jälgida õhu kvaliteeti töökohas ning NO ega NO₂/NO_x kontsentratsioonid ei tohi ületada riiklikult kehtestatud ohtlike ainete piirnormi töökeskkonnas. Haiglapersonalil on täheldatud Lämmastikoksiid MESSER kõrvaltoimeid juhuleiuna (vt lõik 4.8).

Gaasiballooni hävitamisjuhend

Kui gaasiballoon on tühi, tuleb see tagastada tarnijale.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ELME MESSER GAAS AS
Kopli 103, 11712 - Tallinn, Estonia
+3726102001
info@elmemesser.ee

8. MÜÜGILOA NUMBER

1115523

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmane väljastamise kuupäev: 05.06.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2023