

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu, puristettu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Typpioksidi (NO) 1000 ppm mol/mol.

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

10 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 1476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

20 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 2951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

50 litran kaasupullo, joka on täytetty 150 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 7378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, puristettu.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

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

Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu tulee antaa hengityskoneessa oleville vastasyntyneille, joiden odotetaan tarvitsevan tehohoitoa yli 24 tuntia. Pulmonox AWO 0,1 % lääkkeellinen kaasu tulee antaa vasta, kun hengityksen tukihoido on optimoitu. Tähän kuuluu kertahengitystilavuuden/paineiden

sekä keuhkojen toiminnan optimointi (surfaktantti, korkeataajuisventilaatio/HFV ja jaksottainen positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP)).

Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

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

Annostus

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

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

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

Vieroitus

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

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

Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

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

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

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

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

Aikuiset

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

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

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

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

Vieroitus

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

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

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

Antotapa

Hengitysteihin.

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

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

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

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

Työsuojelua koskevan lainsäädännön määrittämä ylin typpioksidin altistusraja (keskialtistus) hoitohenkilöstölle on 25 ppm 8 tunnin ajan (30 mg/m^3) useimmissa maissa ja vastaava NO_2 -raja on 2-3 ppm ($9,5 \text{ mg/m}^3$).

Methemoglobiinin (MetHb) muodostumisen tarkkailu

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

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

Typpioksidin muodostumisen tarkkailu

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riittämätön vaste

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

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

Erityiset potilasryhmät

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

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

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

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

Hoidon lopettaminen

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

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

Methemoglobiinin muodostuminen

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

NO_2 :n muodostuminen

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

Vaikutukset verihyutaleisiin

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Ei ole tiedossa, erittykö typpioksidi ihmisen rintamaitoon.

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

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Hyvin yleinen (> 1/10),

Yleinen (≥ 1/100, < 1/10),

Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100),

Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000),

Hyvin harvinainen (< 1/10 000),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: trombosytopenia^a

Melko harvinainen: methemoglobinemia^a

Sydän

Tuntematon: bradykardia^b (hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen)

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: atelektaasi^a

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

Hermosto

Tuntematon: Päänsärky^c, huimaus^c

a: Havainto peräisin kliinisestä tutkimuksesta

b: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Typpioksidin inhalaatiohoito voi aiheuttaa methemoglobiinitason kohoamista.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu typpioksidia sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Kohonnut NO₂ -pitoisuus elimistössä voi aiheuttaa akuutin keuhkovaurion.

Methemoglobinemia vähentää verenkierron hapenkuljetuskykyä. Kliinisissä tutkimuksissa > 3 ppm NO₂-tasoja tai > 7 % methemoglobiinitasoja hoidettiin vähentämällä typpioksidin annosta tai lopettamalla hoito.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

CINRGI-tutkimuksessa 186 täysiaikaiselle tai melkein täysiaikaiselle vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti joko typpioksidia ($n=97$) tai typpikaasua (plasebo; $n=89$) alkuannoksen ollessa 20 ppm. Vierointu 5 ppm:ään tehtiin 4–24 tunnissa, ja altistuksen keskimääräinen kesto oli 44 tuntia. Tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri oli ECMO:n tarve. Typpioksidilla hoidetun ryhmän vastasyntyneet tarvitsivat huomattavasti harvemmin kehonulkoista membraanihapetusta verrokkiryhmään verrattuna (31 % vs. 57 %, $p<0,001$). Typpioksidi-ryhmän hapettuminen oli parantunut merkitsevästi PaO_2 - ja OI-arvoilla sekä alveoliarterioligradientilla mitattuna ($p<0,001$ kaikille parametreille). Typpioksidilla hoidetuista 97 potilaasta kahdelta (2 %) lopetettiin hoito $>4\%$:n methemoglobiinitasoista johtuen. Haittavaikutusten esiintyvyys ja lukumäärä olivat kummassakin ryhmässä samanlaisia.

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

Typpioksidi reagoi kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Typpioksidin farmakokineetiikkaa aikuisten elimistössä on tutkittu. Typpioksidi absorboituu systeemisesti inhalaation jälkeen. Suurin osa siitä kulkee keuhkokuohuvaltimon läpi yhtyen hemoglobiiniin, jonka happikylläisyys on 60–100 %. Tällä happikylläistystasolla typpioksidi yhtyy pääasiassa oksihemoglobiiniin tuottaen methemoglobiinia ja nitraattia. Matalilla happikylläistystasoilla typpioksidi voi yhtyä deoksihemoglobiiniin tuottaen nitrosyylhemoglobiinia, joka muuttuu hapen vaikutuksesta typen oksideiksi ja methemoglobiiniksi.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kuoleman syy on anoksia, joka johtuu kohonneista methemoglobiinipitoisuuksista.

Typpioksidialtistumiseen kuolleilta eläimiltä kirjattiin yli 30 prosentin methemoglobiiniarvoja.

Methemoglobiniemiasta toipuminen tapahtuu nopeasti; täydellinen parantuminen ilmenee alle 24 tunnissa. Typpioksidialtistumisella ei ollut havaittavia vaikutuksia 80 ppm:n tasoilla.

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

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

Reproduktiotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Typpi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Korroosion kannalta antojärjestelmä voidaan jakaa kahteen alueeseen:

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

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

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

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

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

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

Säilytys sairaala-apteekissa

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

Säilytys osastolla

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

Kaasupullojen kuljetus

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

10 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 1476 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

20 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 2951 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

50 litran alumiininen kaasupullo, josta saadaan 7378 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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

Tapaturmien välttämiseksi seuraavia ohjeita on ehdottomasti noudatettava:

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

Käyttökoulutus

Sairaalahenkilökunnan koulutuksen tulee kattaa seuraavat tärkeimmät kohdat.

Oikea asennus ja liitännät

- liitännät kaasupulloon ja ventilaattorin potilashengitysjärjestelmään.

Käyttö

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

Kaasupullon hävittämisohjeet

Älä hävitä tyhjiä tai osittain käytettyjä kaasupulloja. Kaikki kaasupullot on palautettava niiden toimittajalle hävittämistä varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Woikoski Ab
Virransalmentie 2023
52920 Voikoski

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28325

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2010/20.1.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.12.2015