

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neophyr 225 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Neophyr 450 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Neophyr 1000 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Monoxid de azot 225 ppm mol/mol.
Monoxid de azot 450 ppm mol/mol.
Monoxid de azot 1000 ppm mol/mol.

Pentru oxid de azot (NO) 225 ppm mol/mol
Monoxid de azot (NO) 0,225 ml în
Azot (N₂) 999,775 ml.

Pentru oxid de azot (NO) 450 ppm mol/mol
Monoxid de azot (NO) 0,450 ml în
Azot (N₂) 999,55 ml.

Pentru oxid de azot (NO) 1000 ppm mol/mol
Monoxid de azot (NO) 1 ml în
Azot (N₂) 999 ml.

Butelie de gaz de 2 litri umplută cu gaz la o presiune de 150 bari, conținând 300 l gaz la o presiune de 1 bar la 15°C.

Butelie de gaz de 10 litri umplută cu gaz la o presiune de 150 bari, conținând 1500 l gaz la o presiune de 1 bar la 15°C.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal, comprimat.
Gaz incolor și inodor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neophyr, împreună cu dispozitivul de ventilație artificială și cu alte substanțe active corespunzătoare, este indicat:

- în tratamentul nou-născuților cu gestație ≥ 34 săptămâni cu insuficiență respiratorie hipoxică asociată cu semne clinice sau ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, pentru a îmbunătăți oxigenarea și a reduce nevoia de oxigenare prin membrană extracorporală.
- în cadrul tratamentului hipertensiunii pulmonare perioperatorii la adulți și nou-născuți, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârstele cuprinse între 0 și 17 ani, în asociere cu intervenții chirurgicale cardiace, pentru scăderea selectivă presiunii arteriale pulmonare și îmbunătățirea funcției ventriculare drepte și a oxigenării.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPNN)

Prescrierea monoxidului de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în terapie intensivă neonatală.

Prescrierea trebuie limitată la acele secții pentru nou-născuți care au beneficiat de instruire adecvată în ceea ce privește utilizarea unui sistem de alimentare cu monoxid de azot. Neophyr trebuie administrat doar conform prescripției unui neonatolog.

Neophyr trebuie utilizat la nou-născuți ventilați care pot necesita ventilație artificială > 24 de ore. Neophyr trebuie utilizat doar după ce asistența respiratorie a fost optimizată. Acest lucru include optimizarea volumului/presiunii curente și restabilirea pulmonară (surfactant, frecvență ventilatorie crescută și presiune expiratorie finală pozitivă).

Hipertensiune pulmonară asociată chirurgiei cardiace

Prescrierea monoxidului de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în anestezia și terapia intensivă cardiotoracică. Prescrierea trebuie limitată la unitățile cardiotoracice care au beneficiat de instruire adecvată în ceea ce privește utilizarea unui sistem de alimentare cu monoxid de azot. Neophyr trebuie administrat numai conform recomandărilor unui anestezist sau ale unui medic specializat în terapie intensivă.

Doze

Dozele vor fi stabilite în funcție de condiția medicală a pacientului.

Datorită riscului posibil de acumulare de NO_2 , trebuie efectuată monitorizarea continuă a NO_2 .

Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPNN)

Nou-născuți ≥ 34 săptămâni de sarcină: Doza maximă recomandată de Neophyr este de 20 ppm și această doză nu trebuie depășită. Începând cât mai curând posibil și în primele 4-24 ore de terapie, doza trebuie redusă gradat la 5 ppm sau mai puțin, efectuând titrarea în funcție de necesitățile fiecărui pacient, cu condiția ca parametrii clinici (oxigenarea, tensiunea arterială pulmonară) să fie în limitele preconizate. Tratamentul cu monoxid de azot inhalat trebuie menținut la 5 ppm până când se produce o ameliorare în oxigenarea nou-născutului, astfel încât fracția oxigenului inspirat să se diminueze până la sub 60% ($\text{FiO}_2 < 0,60$).

Tratamentul poate fi menținut timp de până la 96 ore sau până când a dispărut desaturarea oxigenului și pacientul este gata să fie scos treptat de pe terapia cu Neophyr. Durata tratamentului trebuie să se limiteze la o perioadă cât mai scurtă posibil. Durata este variabilă, dar în general este mai mică de 4 zile. În cazul eșecurilor privind răspunsul la monoxidul de azot inhalat, vezi pct. 4.4.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea Neophyr după ce ventilația artificială a fost redusă substanțial sau după 96 ore de terapie. Dacă se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu monoxid de azot inhalat, doza trebuie redusă la 1 ppm timp de 30 de minute până la o oră. Dacă nu apare nicio modificare în oxigenare în timpul administrării Neophyr la 1 ppm, FiO_2 trebuie crescută cu 10%, tratamentul cu Neophyr trebuie întrerupt, iar nou-născuții monitorizați îndeaproape pentru a se detecta semne de hipoxemie. Dacă oxigenarea scade cu $> 20\%$, tratamentul cu Neophyr trebuie reluat la 5 ppm, iar întreruperea terapiei cu Neophyr trebuie

reconsiderată după 12 până la 24 de ore. Sugarii care nu pot fi scoși de pe tratamentul cu Neophyr într-un interval de 4 zile trebuie supuși unei diagnosticări atente pentru depistarea altor boli.

Hipertensiune pulmonară asociată chirurgiei cardiace

Neophyr trebuie utilizat doar după ce suportul terapeutic conservator a fost optimizat. Neophyr trebuie administrat în condiții de monitorizare atentă a hemodinamicii și oxigenării.

Nou-născuți, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârstele cuprinse între 0 și 17 ani

Doza inițială de oxid de azot inhalat este de 10 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 20 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Datele clinice care confirmă doza sugerată la grupa de vârstă 12-17 ani sunt limitate.

Adulți

Doza inițială de monoxid de azot inhalat este de 20 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 40 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Efectele monoxidului de azot inhalat sunt rapide, scăderea presiunii arteriale pulmonare și ameliorarea oxigenării fiind observate în decurs de 5-20 de minute. În cazul unui răspuns insuficient, doza poate fi titrată după minim 10 minute.

Trebuie analizată posibilitatea întreruperii tratamentului dacă nu se observă efecte fiziologice benefice după o probă terapeutică cu durata de 30 de minute.

Tratamentul poate fi inițiat în orice moment perioperator pentru scăderea presiunii arteriale pulmonare. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost adesea inițiat înainte de separarea de bypass-ul cardiopulmonar. NO inhalat a fost administrat pe perioade de timp de până la 7 zile în mediul perioperator, dar duratele frecvente de tratament sunt de 24-48 de ore.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea administrării Neophyr de îndată ce hemodinamica a fost stabilizată, în asociere cu întreruperea ventilației artificiale și a suportului inotrop. Întreruperea terapiei cu monoxid de azot inhalat trebuie efectuată treptat. Doza trebuie redusă pas cu pas până la 1 ppm în decurs de 30 de minute, cu o observare atentă a tensiunii arteriale sistemice și centrale, și apoi administrarea întreruptă.

Întreruperea trebuie încercată cel puțin la fiecare 12 ore când pacientul este stabil la o doză scăzută de Neophyr.

Întreruperea prea rapidă a terapiei cu monoxid de azot inhalat prezintă riscul unei noi creșteri a presiunii arteriale pulmonare urmate de instabilitate circulatorie.

Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți:

Nu s-au descoperit informații relevante privind recomandările de ajustare a dozei la grupele speciale de pacienți, cum sunt cei cu insuficiență renală/hepatică sau pacienții geriatrici. De aceea, la aceste grupe de pacienți se recomandă prudență.

Siguranța și eficacitatea monoxidului de azot inhalat la sugarii prematuri cu vârstă gestațională mai mică de 34 săptămâni nu au fost încă stabilite, de aceea nu se poate face nicio recomandare privind dozele și modul de administrare.

Mod de administrare

Administrare inhalatorie.

Modurile de administrare a Neophyr pot modifica profilul de toxicitate al medicamentului. Trebuie respectate recomandările privind administrarea.

Monoxidul de azot este administrat în mod normal prin inhalare la pacienți prin intermediul ventilației mecanice după diluarea cu un amestec de oxigen/aer utilizându-se un sistem de alimentare cu monoxid de azot aprobat pentru utilizare clinică în conformitate cu standardele Comunității Europene (marcat CE). Administrarea endotraheală directă, fără diluare, este contraindicată datorită riscului de lezare locală a mucoasei atunci când aceasta intră în contact cu gazul.

NO trebuie amestecat corect cu alte gaze în circuitul de ventilație. Se recomandă să se asigure cea mai mică perioadă de contact posibilă între monoxidul de azot și oxigen în circuitul inspirator, pentru a limita riscul de formare a derivaților toxici de oxidare în gazul inhalat.

Sistemul de alimentare trebuie să furnizeze o concentrație constantă de Neophyr inhalat, indiferent de echipamentul de ventilație și de modalitatea de ventilație utilizată.

Pentru a evita erorile de dozare, concentrația de Neophyr inhalat trebuie reglată continuu în membrul inspirator al circuitului, aproape de pacient și în apropierea extremității tubului endotraheal. Concentrația de dioxid de azot (NO_2) și FiO_2 trebuie de asemenea măsurate în același loc utilizându-se echipamente de monitorizare calibrate și aprobate CE.

Concentrația de NO_2 în amestecul inhalat trebuie să fie cât mai redusă posibil. În cazul în care concentrația de NO_2 depășește 1 ppm, doza de Neophyr și/sau FiO_2 trebuie redusă, după ce se exclude orice defecțiune posibilă a sistemului de administrare.

Pentru siguranța pacientului, trebuie setate alarme corespunzătoare pentru Neophyr ($\text{NO} \pm 2$ ppm din doza prescrisă), NO_2 (maxim 1 ppm) și FiO_2 ($\pm 0,05$: fracția de oxigen inhalat nu trebuie să varieze cu mai mult de 5%).

Dacă apare o modificare neașteptată a concentrației de Neophyr, consultați instrucțiunile de utilizare a dispozitivului de administrare.

Presiunea gazului în butelia cu Neophyr trebuie monitorizată pentru a permite înlocuirea buteliei fără întreruperi sau modificări ale tratamentului. De asemenea, trebuie să existe butelii cu gaz de rezervă pentru a asigura înlocuirea la momentul adecvat.

Este necesară existența unui sistem de rezervă pentru dispozitivul de administrare, fie ca dispozitiv extern, fie ca funcție integrată. Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare a dispozitivului.

Tratamentul cu Neophyr trebuie să fie disponibil pentru ventilație mecanică și manuală, în timpul transportului pacientului și în timpul resuscitării. Medicul trebuie să aibă un sistem de rezervă pentru administrarea monoxidului de azot.

Monitorizarea formării de dioxid de azot

Dioxidul de azot (NO_2) se formează rapid în amestecuri gazoase care conțin monoxid de azot și O_2 .

Monoxidul de azot, în reacție cu oxigenul, va produce dioxid de azot (NO_2) în cantități variabile, în funcție de concentrațiile de NO și de O_2 . NO_2 este un gaz toxic care poate provoca o reacție inflamatorie la nivelul tractului respirator; din acest motiv, producția acestuia trebuie monitorizată cu atenție.

Imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient, trebuie să se aplice procedurile corespunzătoare de curățare a sistemului de NO_2 .

Concentrația de NO_2 trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil, sub $< 0,5$ ppm. Dacă NO_2 este $> 0,5$ ppm, sistemul de administrare trebuie evaluat conform instrucțiunilor de utilizare a dispozitivului.

Monitorizarea formării de methemoglobină (MetHB)

După inhalare, compușii finali ai monoxidului de azot care ajung în circulația sistemică sunt în principal methemoglobină și nitrat. Nitratul se elimină în principal prin sistemul urinar, iar methemoglobina este redusă prin methemoglobin-reductază.

Nou-născuții și sugarii prezintă o activitate diminuată a reductazei MetHb în comparație cu adulții; de aceea, concentrațiile methemoglobinei în sânge trebuie monitorizate. Concentrația MetHb trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu Neophyr, utilizându-se un analizor care poate distinge în mod fiabil hemoglobina fetală de MetHb. Dacă nivelul MetHB > 2,5%, doza de Neophyr trebuie redusă și se va evalua necesitatea administrării unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen. Deși este neobișnuită creșterea semnificativă a concentrației de MetHb dacă primul nivel este scăzut, pe parcursul primei determinări, se recomandă repetarea ulterioară a măsurătorilor MetHb la fiecare 12-24 ore.

La adulții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu Neophyr. Dacă fracția de methemoglobină crește la un nivel care poate compromite administrarea adecvată a oxigenului, doza de Neophyr trebuie scăzută și poate fi avută în vedere administrarea unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen.

Limite de expunere pentru personalul din spital

Limitele superioare de expunere (expunerea medie) la monoxid de azot pentru personalul din spital sunt definite de legislația muncii

Monitorizarea continuă a concentrațiilor atmosferice de NO₂ este obligatorie, potrivit reglementărilor de siguranță națională.

Instruire cu privire la administrare

Personalul din spital trebuie să fie instruit în conformitate cu instrucțiunile de utilizare a dispozitivului de administrare.

4.3 Contraindicații

- Nou-născuții cunoscuți cu dependență de șunt sanguin dreapta-stânga sau nou-născuții cu șunt stânga-dreapta semnificativ.
- Pacienții cu deficit de methemoglobin-reductază (MetHb-reductază) sau de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) congenital sau dobândit.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții pentru evitarea expunerii în timpul tratamentului cu Neophyr inhalat

- Respectați Procedurile Standard de Operare atunci când pregătiți și utilizați Neophyr.
- Instalați sisteme de captare pe ventilatoare, care să capteze aerul expirat de pacient.
- Luați probe de aer atunci când instruiți terapeuții cu privire la modul de utilizare a tratamentului cu iNO.
- Pot fi puse la dispoziție dispozitive de alarmă personale, portabile, care avertizează personalul în cazul în care concentrațiile de NO sau NO₂ din mediu depășesc limitele de siguranță ocupațională.

Precauții pentru evitarea golirii accidentale a unei butelii cu gaz și acțiuni ulterioare

Scurgerile spontane de monoxid de azot dintr-o butelie cu gaz sunt foarte rare și sunt determinate de controalele exhaustive în zonele de umplere. Eliberarea accidentală poate avea loc dacă butelia suferă un șoc puternic, astfel încât valva se deteriorează și apare scurgerea. Pentru a evita acest lucru:

- Personalul spitalului trebuie să se asigure întotdeauna că butelia cu gaz este în poziție verticală și că este bine fixată, pentru a nu cădea sau a nu se răsturna.
- Buteliile cu gaz trebuie manipulate cu atenție, astfel încât să nu fie zdruncinate puternic sau lăsate să cadă.

- Mutați buteliile cu gaz doar utilizând vehicule și echipamente de tipuri și dimensiuni adecvate pentru un astfel de scop.
- Dacă are loc o eliberare accidentală, scurgerile gazoase de NO pot fi detectate după culoarea caracteristică portocaliu-maronie și un miros ascuțit, dulce și metalic. Acțiunile recomandate sunt evacuarea încăperii și deschiderea ferestrelor către exterior.
- În nișe sau încăperi mici, trebuie instalat un ventilator care să efectueze evacuarea în exterior, pentru a menține o presiune negativă în zona de depozitare a buteliei.
- Ar putea fi utilă instalarea unor sisteme de monitorizare a NO și N₂ pentru monitorizarea continuă a concentrațiilor de NO și N₂ în zonele închise de depozitare a buteliilor cu NO și în zonele de asistență respiratorie, în scopul avertizării angajaților în caz de eliberare accidentală (azotul gazos poate dezlocui aerul ambiental și poate reduce concentrația de oxigen din mediul înconjurător).

Evaluarea răspunsului la tratament

La nou-născuții cu vârsta gestațională > 34 săptămâni, cu insuficiență respiratorie hipoxică asociată cu semne clinice sau ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, unii dintre pacienții cărora li se administrează tratament cu NO inhalat nu răspund la tratament. Limitele pacienților care nu prezintă răspuns variază între 30% și 45% în funcție de valorile clinice prestabilite pentru răspuns favorabil. Indicii convenționali de răspuns includ o creștere cu 20% a indicelui de oxigenare și/sau o reducere a presiunii arteriale pulmonare cu 20%. În ceea ce privește copiii, s-a indicat un răspuns mai redus al oxigenării la nou-născuții cu sindrom de aspirație de meconiu.

Mai mult, eficacitatea utilizării NO inhalat la pacienții cu hernie diafragmatică congenitală nu a fost demonstrată în studiile clinice.

Dacă răspunsul clinic nu se consideră adecvat după 4-6 ore de la administrarea Neophyr, trebuie luate în considerare următoarele posibilități:

- Dacă starea pacientului continuă să se deterioreze sau dacă nu apare nicio ameliorare, situația trebuind să fie definită conform criteriilor prestabilite, se va avea în vedere utilizarea unui sistem de urgență, cum este oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO), dacă este indicat și posibil. Nivelurile crescute în mod persistent ale indicelui de oxigenare (> 20) sau gradientul alveolo-arterial al oxigenului (AaO₂ > 600) după 4 ore de tratament cu iNO indică o necesitate urgentă de inițiere a tratamentului cu ECMO.
- În situația lipsei răspunsului la administrarea Neophyr, tratamentul trebuie suspendat, dar nu întrerupt brusc, deoarece poate provoca o creștere a presiunii arteriale pulmonare (PAP) și/sau deteriorarea oxigenării sângelui (PaO₂). De asemenea, ambele situații pot surveni la nou-născuții care nu prezintă un răspuns evident la tratamentul cu Neophyr. Încetarea treptată a tratamentului cu monoxid de azot inhalat trebuie să se realizeze cu prudență (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare: încetarea administrării).
- În cazul pacienților care urmează să fie transferați la alt spital, trebuie garantată alimentarea cu monoxid de azot în timpul transportului pacientului, pentru a se evita orice deteriorare a stării de sănătate a acestuia, determinată de o întrerupere bruscă a tratamentului cu Neophyr.

Monitorizarea funcției ventriculare

În ceea ce privește comunicarea interventriculară sau interauriculară, inhalarea de Neophyr determină o creștere la nivelul șuntului stânga-dreapta, determinată de efectul vasodilatator al monoxidului de azot la nivelul plămânilor.

Creșterea fluxului sanguin pulmonar la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă poate conduce la insuficiență cardiacă și la formarea edemului pulmonar. În această situație, este importantă monitorizarea atentă a minut-volumului cardiac, a presiunii în atriu stâng sau a presiunii capilare pulmonare blocate. De aceea, se recomandă ca, înainte de administrarea de monoxid de azot, să se efectueze o cateterizare a arterei pulmonare sau un examen ecocardiografic al hemodinamicii centrale.

Monoxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu malformație cardiacă complexă în care tensiunea crescută la nivelul arterei pulmonare are importanță pentru menținerea circulației.

De asemenea, monoxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție ventriculară stângă compromisă și presiune capilară pulmonară (PCP) crescută la nivelul inițial, întrucât aceștia pot prezenta un risc crescut de apariție a insuficienței cardiace (de exemplu edem pulmonar).

În scopul identificării primitorilor pentru transplant cardiac la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, tratamentul inotrop și cu un vasodilatator intravenos contribuie la o mai bună complianță ventriculară și la prevenirea creșterii ulterioare a presiunii de umplere pe partea stângă, rezultate din refluxul venos pulmonar îmbunătățit.

Monitorizarea hemostazei

Testele efectuate la animale au demonstrat că NO poate interacționa cu hemostaza, având ca rezultat o durată a hemoragiei crescută. Datele referitoare la subiecții umani adulți sunt contradictorii și nu s-a produs nicio creștere a complicațiilor hemoragice semnificative în cadrul studiilor randomizate controlate la nou-născuți. Se recomandă monitorizarea timpului de sângerare în timpul administrării Neophyr pentru o perioadă de peste 24 de ore la pacienții cu modificări cantitative sau funcționale ale trombocitelor, cu un factor scăzut de coagulare sau care urmează tratament anticoagulant.

Întreruperea tratamentului

Administrarea Neophyr nu trebuie întreruptă brusc, deoarece poate determina creșterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) și/sau scăderea oxigenării sanguine (PaO_2). Scăderea oxigenării și creșterea PAP se pot produce, de asemenea, la nou-născuții fără un răspuns evident la Neophyr. Dezobișnuirea de monoxidul de azot administrat inhalator trebuie efectuată cu prudență. Pentru pacienții transportați la alte unități medicale pentru tratament suplimentar, care necesită continuarea tratamentului cu monoxid de azot administrat inhalator, trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura administrarea continuă de monoxid de azot administrat inhalator în timpul transportului. Medicul trebuie să aibă acces, la patul pacientului, la un sistem de alimentare cu monoxid de azot de rezervă.

Formarea de methemoglobină

O mare parte din monoxidul de azot administrat inhalator este absorbită sistemic. Producții finali ai monoxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul. Concentrația de methemoglobină din sânge trebuie monitorizată, vezi pct. 4.2.

Formarea de NO_2

NO_2 se formează rapid în amestecurile de gaze ce conțin monoxid de azot și O_2 , iar monoxidul de azot poate astfel determina inflamarea și leziuni ale căilor respiratorii. Doza de monoxid de azot trebuie redusă în cazul în care concentrația de dioxid de azot depășește 0,5 ppm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza datelor disponibile, nu se poate exclude o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic cu alte medicamente folosite în tratamentul insuficienței respiratorii hipoxice.

Oxigen: În prezența oxigenului, monoxidul de azot se oxidează rapid formând derivați care sunt toxici pentru epiteliul bronșic și membrana alveolo-capilară. Dioxidul de azot (NO_2) este principalul compus format și poate determina inflamarea și leziuni ale căilor respiratorii. Există, de asemenea, date la animale care sugerează o susceptibilitate crescută la infecții ale căilor respiratorii în urma expunerii la concentrații scăzute de NO_2 . În timpul tratamentului cu monoxid de azot, concentrația de NO_2 trebuie să fie $< 0,5$ ppm în intervalul de dozare a monoxidului de azot < 20 ppm. Dacă, în orice moment, concentrația de NO_2 depășește 1 ppm, doza de monoxid de azot trebuie redusă imediat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind monitorizarea NO_2 .

Donatori de NO: Compușii donatori ai monoxidului de azot, incluzând nitroprusiatul de sodiu și nitroglicerina, pot avea un efect cumulativ cu Neophyr în ceea ce privește riscul de apariție a methemoglobinemiei.

Inductori de methemoglobină: Există un risc mai crescut de apariție a methemoglobinemiei dacă medicamentele care cresc concentrațiile de methemoglobină se administrează împreună cu monoxidul de azot (de exemplu alchil nitrații, sulfonamide și prilocaină). Ca urmare, medicamentele care cresc concentrația de methemoglobină trebuie utilizate cu prudență în timpul tratamentului cu monoxid de azot inhalat.

Prilocaina, administrată pe cale orală, parenterală sau topică, poate determina methemoglobinemie. Trebuie acționat cu prudență atunci când se administrează Neophyr în același timp cu medicamente ce conțin prilocaină.

S-au raportat efecte sinergice la administrarea de vasoconstrictoare (almitrină, fenilefrină), prostaciclina și inhibitori ai fosfodiesterazei, fără creșterea incidenței reacțiilor adverse.

Monoxidul de azot inhalat a fost utilizat concomitent cu tolazolină, dopamină, dobutamină, steroizi, surfactanți și ventilație mecanică de înaltă frecvență, fără a se fi observat interacțiuni între medicamente.

Studiile experimentale sugerează că monoxidul de azot și de asemenea dioxidul de azot pot reacționa chimic cu surfactantul și proteinele acestuia, fără consecințe clinice dovedite.

Combi-nația utilizată cu alte vasodilatatoare (de exemplu sildenafil) nu a fost studiată pe scară largă. Datele disponibile sugerează efecte cumulative asupra circulației centrale, presiunii arteriale pulmonare și performanțelor ventriculului drept. Asocierea monoxidului de azot administrat inhalator cu alte vasodilatatoare care acționează prin intermediul sistemelor cGMP sau cAMP trebuie efectuată cu prudență.

Deși nu s-au efectuat studii controlate, nu s-au observat interacțiuni cu alimentele în studiile clinice la pacienții cu administrare prelungită în ambulator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității.

Sarcina

Nu se cunoaște efectul administrării Neophyr la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Neophyr nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar, de exemplu în situații de susținere vitală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Neophyr se excretă în laptele uman. Excreția Neophyr în lapte nu a fost studiată la animale. La om, expunerea la monoxidul de azot în timpul alăptării trebuie evitată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sugari și pacienți spitalizați: Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Înteruperea bruscă a administrării de monoxid de azot inhalator poate determina o reacție de rebound; scăderea oxigenării și creșterea presiunii arteriale centrale, urmată de scăderea tensiunii arteriale sistemice. Reacția de rebound este cea mai frecventă reacție adversă observată în asociere cu utilizarea clinică a Neophyr. Reacția de rebound poate fi observată la începutul tratamentului, dar și mai târziu pe parcursul acestuia.

În cadrul unui studiu clinic (NINOS), grupurile de tratament au fost similare în ceea ce privește incidența și severitatea hemoragiei intracraniene, hemoragiei de Gradul IV, leucomalaciei periventriculare, infarctului cerebral, convulsiilor care au necesitat tratament cu anticonvulsivante, hemoragiei pulmonare sau hemoragiei gastro-intestinale.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse enumerate provin din studiul CINRGI, evaluarea literaturii științifice de specialitate ale domeniului public și supravegherea siguranței după punerea pe piață (tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse care au apărut la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat iNO în studiul CINRGI). Reacțiile adverse sunt prezentate conform convenției MedDRA referitoare la frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	-	-
Tulburări ale sistemului nervos	-		Cefalee*
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	-	Creștere a presiunii arteriale pulmonare** Hipotensiune arterială**
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Atelectazie	-	-
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie		
Investigații diagnostice			Creștere a concentrației methemoglobinei, hipoxemie**

* Date din cadrul supravegherii siguranței după punerea pe piață (PMSS), simptome manifestate de personalul medical ca urmare a expunerii accidentale în mediu

**Date PMSS, reacții adverse asociate cu întreruperea bruscă a administrării medicamentului și erori de dozare asociate sistemului de alimentare. Au fost descrise reacții de rebound rapide, precum vasoconstricție pulmonară accentuată, în urma întreruperii bruște a tratamentului cu monoxidul de azot administrat inhalator, precipitând colapsul cardiovascular.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu monoxidul de azot inhalat poate determina o creștere a concentrației de methemoglobină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Neophyr se manifestă prin creșteri ale concentrațiilor de methemoglobină și de NO₂. Concentrația crescută de NO₂ poate determina leziuni pulmonare acute. Creșterea methemoglobinemiei reduce capacitatea sistemului circulator de transport al oxigenului. În cadrul studiilor clinice, concentrațiile de NO₂ > 3 ppm sau concentrațiile de methemoglobină > 7% au fost tratate prin reducerea dozei sau întreruperea administrării iNO.

Methemoglobinemia care nu dispare după reducerea sau întreruperea tratamentului poate fi tratată prin administrarea intravenoasă de vitamina C, administrarea intravenoasă de albastru de metilen sau prin transfuzie de sânge, în funcție de situația clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator, codul ATC R07AX01.

Monoxidul de azot este un compus produs de numeroase celule din organism. Acesta relaxează mușchiul neted vascular prin legarea guanilat-ciclazei citosolice de hem, activând guanilat-ciclaza și crescând concentrațiile intracelulare de guanozină 3',5'-ciclic monofosfat, care determină apoi vasodilatația. Atunci când este inhalat, monoxidul de azot produce vasodilatație pulmonară selectivă. iNO pare să crească presiunea parțială a oxigenului arterial (PaO₂) prin dilatarea vaselor pulmonare în zonele mai bine ventilate ale plămânului, redistribuind fluxul sanguin pulmonar din regiunile plămânului cu raporturi de ventilație/perfuzie (V/Q) scăzute spre regiunile cu raporturi normale.

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPNN) se produce ca defect de dezvoltare primar sau ca o afecțiune secundară altor boli precum sindromul de aspirație de meconiu (SAM), pneumonie, sepsis, boala membranelor hialine, hernia diafragmatică congenitală (HDC) și hipoplazia pulmonară. În aceste afecțiuni, rezistența vasculară pulmonară (RVP) este ridicată, ceea ce conduce la hipoxemie secundară șuntului sanguin dreapta-stânga prin ductul arterial și foramen ovale patent. La nou-născuții cu HPPNN, iNO poate ameliora oxigenarea (după cum s-a indicat prin creșteri semnificative ale PaO₂).

Eficacitatea iNO a fost investigată la nou-născuții la termen și aproape de termen, cu insuficiență respiratorie hipoxică rezultată dintr-o varietate de etiologii.

În cadrul studiului NINOS, 235 de nou-născuți cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a primi 100% O₂ cu (n=114) sau fără (n=121) monoxid de azot, majoritatea cu o concentrație inițială de 20 ppm cu dezobșnuire pe cât posibil la doze mai mici și o durată medie de expunere de 40 de ore. Obiectivul acestui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo a fost de a determina dacă monoxidul de azot inhalat ar reduce incidența decesului și/sau a inițierii oxigenării prin membrană extracorporală (ECMO). Nou-născuții cu un răspuns incomplet la 20 ppm au fost evaluați pentru un răspuns la 80 ppm de monoxid de azot sau gaz de control. Incidența combinată a decesului și/sau inițierii ECMO (obiectivul principal final definit prospectiv) a arătat un avantaj semnificativ pentru grupul tratat cu monoxid de azot (46% față de 64%, p=0,006). Datele au mai sugerat lipsa beneficiilor suplimentare pentru doza mai ridicată

de monoxid de azot. Reacțiile adverse înregistrate s-au produs cu rate de incidență similare la ambele grupuri.

Examinările de urmărire la vârsta de 18-24 de luni au fost similare la ambele grupuri cu privire la evaluările mentale, motorii, audiologice și neurologice.

În cadrul studiului CINRGI, 186 de nou-născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a primi fie iNO (n=97), fie azot gazos (placebo; n=89), cu o doză inițială de 20 ppm redusă la 5 ppm în interval de 4 până la 24 de ore, cu o durată medie de expunere de 44 de ore. Obiectivul principal final definit prospectiv a fost primirea de ECMO. Semnificativ mai puțini nou-născuți din grupul tratat cu iNO au necesitat ECMO comparativ cu grupul de control (31% față de 57%, $p < 0,001$). Grupul tratat cu iNO prezenta o oxigenare semnificativ ameliorată, măsurată în funcție de PaO₂, OI și gradientul alveolo-arterial ($p < 0,001$ pentru toți parametrii). Dintre cei 97 de pacienți tratați cu iNO, la 2 (2%) administrarea medicamentului de studiu a fost întreruptă datorită concentrațiilor de metemoglobină $> 4\%$. Frecvența și numărul reacțiilor adverse au fost similare la ambele grupuri de studiu.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, se observă frecvent o creștere a presiunii arteriale pulmonare din cauza vasoconstricției. S-a demonstrat că monoxidul de azot administrat inhalator reduce selectiv rezistența vasculară pulmonară și scade hipertensiunea arterială pulmonară. Aceasta poate crește fracția de ejecție a ventriculului drept. La rândul lor, aceste efecte determină îmbunătățirea circulației sanguine și a oxigenării în circulația pulmonară.

În cadrul studiului INOT27, 795 de sugari prematuri (VG < 29 săptămâni) cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a li se administra fie iNO (n=395) în doză de 5 ppm, fie azot (placebo n=400), începând cu primele 24 ore de viață, și tratați timp de cel puțin 7 zile, până la 21 de zile. Rezultatul principal, constând în criteriile finale combinate de evaluare a eficacității pentru deces sau BPD la VG 36 de săptămâni, nu a fost semnificativ diferit de la un grup la altul, chiar și în cazul ajustării în funcție de vârsta gestațională ca și covariabilă ($p = 0,40$) sau cu greutatea la naștere ca și covariabilă ($p = 0,41$). Incidența generală a hemoragiei intraventriculare a fost de 114 (28,9%) în rândul nou-născuților tratați cu iNO, comparativ cu 91 (22,9%) în rândul grupului de control. Numărul total de decese în săptămâna 36 a fost puțin mai mare în grupul cu iNO; 53/395 (13,4%) comparativ cu 42/397 (10,6%) în grupul de control. Studiul INOT25, care a investigat efectele iNO la nou-născuți prematuri cu hipoxie, nu a indicat o îmbunătățire a numărului de pacienți vii fără BDP. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiei intraventriculare sau a decesului în acest studiu. Studiul BALLR1, care a evaluat, de asemenea, efectele iNO la nou-născuți prematuri, dar în care tratamentul cu iNO a fost inițiat la 7 zile și cu o doză de 20 ppm, a constatat o creștere semnificativă a numărului de nou-născuți vii fără BPD în săptămâna gestațională 36, 121 (45% comparativ cu 95 (35,4%) $p < 0,028$). Nu s-au observat semne ale unei creșteri a reacțiilor adverse în acest studiu.

Monoxidul de azot reacționează chimic cu oxigenul formând dioxid de azot.

Monoxidul de azot are un electron liber, care face ca molecula să fie reactivă. În țesutul biologic, monoxidul de azot poate forma peroxinitrit cu peroxidul (O₂-), un compus instabil care poate determina leziuni tisulare prin alte reacții de oxido-reducere. În plus, monoxidul de azot are afinitate pentru metaloproteine și poate reacționa de asemenea cu grupările de SH- din proteine, formând compuși nitrozil. Nu se cunoaște importanța clinică a reactivității chimice a monoxidului de azot în țesuturi. Studiile arată că monoxidul de azot prezintă efecte farmacodinamice pulmonare în concentrații de numai 1 ppm în căile respiratorii.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu iNO la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea pulmonară persistentă și alte boli cardiopulmonare. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica monoxidului de azot a fost studiată la adulți. Monoxidul de azot este absorbit sistemic în urma inhalării. Cea mai mare parte a acestuia traversează patul capilar pulmonar unde se combină cu

hemoglobina care este 60% până la 100% saturată cu oxigen. La acest nivel de saturare cu oxigen, monoxidul de azot se combină predominant cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. La un nivel scăzut de saturare cu oxigen, monoxidul de azot se poate combina cu deoxihemoglobina pentru a forma temporar nitrozilhemoglobină, care este transformată în oxizi de azot și methemoglobină în urma expunerii la oxigen. În cadrul sistemului pulmonar, monoxidul de azot se poate combina cu oxigenul și apa producând dioxid de azot și, respectiv, nitrit, care interacționează cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat.

Astfel, produșii finali ai monoxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul.

Disponerea methemoglobinei a fost investigată în funcție de timp și concentrația de expunere la monoxidul de azot la nou-născuții cu insuficiență respiratorie. Concentrațiile de methemoglobină cresc în primele 8 ore de expunere la monoxidul de azot. Concentrațiile medii de methemoglobină au rămas sub 1% la grupul cu placebo și la grupurile tratate cu iNO 5 ppm și 20 ppm, dar au atins aproximativ 5% la grupul tratat cu iNO 80 ppm. Concentrații de methemoglobină > 7% au fost atinse doar la pacienții care au primit 80 ppm, reprezentând 35% din grup. Timpul mediu de atingere a concentrației maxime de methemoglobină a fost de 10 ± 9 (SD) ore (în medie 8 ore) la acești 13 pacienți, dar un singur pacient nu a depășit 7% înainte de 40 de ore.

Nitratul a fost identificat ca metabolitul predominant al monoxidului de azot excretat în urină, reprezentând > 70% din doza de monoxid de azot inhalat. Nitratul este eliminat din plasmă de către rinichi la rate care se apropie de rata de filtrare glomerulară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate la rozătoare în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze unice și repetate au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Toxicitatea este legată de anoxia determinată de concentrațiile crescute de methemoglobină.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării.

O serie de teste de genotoxicitate a demonstrat potențialul mutagen al monoxidului de azot la unele sisteme de testare *in vitro* și niciun efect clastogen la sistemul *in vivo*. Acest lucru ar putea avea legătură cu formarea nitrozaminelor mutagene, modificărilor de ADN sau afectării mecanismelor de reparare a ADN-ului. O incidență redusă a adenocarcinoamelor uterine la femelele de șobolan după expunerea zilnică la doza recomandată pentru om, timp de doi ani, s-a considerat în principiu a avea legătură cu tratamentul. Nu se cunoaște semnificația acestor constatări din punct de vedere clinic (pentru utilizarea la nou-născuți) și nici posibilitatea existenței unor efecte asupra celulelor germinale

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Azot

6.2 Incompatibilități

Vezi pct. 4.5 pentru incompatibilități cu alte medicamente.

Sistemul de administrare trebuie să fie aprobat pentru utilizarea cu NO, vezi pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani (Butelii cu gaz cu capacitatea de 2 l)
3 ani (Butelii cu gaz cu capacitatea de 10 l)

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune. Păstrarea este supravegheată de specialiștii din spital. Buteliile trebuie păstrate în încăperi bine aerisite sau în magazine ventilate unde sunt ferite de ploaie și de lumina directă a soarelui.

Buteliile trebuie păstrate la temperaturi între -10 și +50°C.

Feriți buteliile de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc bine aerisit, curat și încuiat, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc trebuie să existe un spațiu separat, special care trebuie dedicat păstrării buteliilor ce conțin monoxid de azot.

Păstrarea în departamentul medical

Butelia trebuie amplasată într-un loc dotat cu echipamentele corespunzătoare pentru a menține butelia în poziție verticală.

Transportul buteliilor cu gaz

Buteliile cu gaz trebuie transportate cu ajutorul unor materiale corespunzătoare pentru a le proteja împotriva riscurilor de șocuri și căderi. În timpul transferurilor pacienților tratați cu Neophyr între spitale sau în cadrul spitalelor, buteliile cu gaz trebuie ambalate fix și menținute în poziție verticală pentru a se evita riscul căderii sau al unui debit modificat necorespunzător. De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită fixării regulatorului de presiune pentru a se evita riscul unor defectări accidentale.

Nu utilizați Neophyr după data de expirare înscrisă pe eticheta buteliei cu gaz. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Butelii cu gaz cu capacitatea de 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

O butelie cu gaz de 2 litri umplută la 150 bari conține aproximativ 0,35 kg gaz.

Sau

Butelii cu gaz cu capacitatea de 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

O butelie cu gaz de 10 litri umplută la 150 bari conține aproximativ 1,77 kg gaz.

Buteliile din aliaj de aluminiu au corpul vopsit în alb și calota vopsită în turcoaz.

Acestea sunt prevăzute cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii reziduale din oțel inoxidabil, cu racord de ieșire specific de tip ISO 5145 (2004).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Toate echipamentele utilizate, inclusiv racordurile, tubulatura și circuitele, trebuie să fie un dispozitiv medical a cărui utilizare prevăzută este administrarea de NO.

Pentru a se evita orice incidente, vă rugăm să luați în considerare instrucțiunile de utilizare a dispozitivului.

Cel puțin următoarele instrucțiuni trebuie respectate cu strictețe:

- trebuie să se verifice starea de funcționare a echipamentului înainte de utilizare
- buteliile trebuie securizate strict, utilizând lanțuri sau cârlige în raft, pentru a preveni căderea accidentală
- ventilul de închidere nu trebuie deschis cu forță
- nu manipulați o butelie al cărei ventil de închidere nu este protejat cu un dispozitiv de protecție
- utilizați un racord specific conform standardului ISO 5145 (2004): nr. 29 specific NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- nu încercați să reparați un ventil de închidere defect
- evacuați gazele emanate în exterior (evitând zonele în care se pot acumula). Înainte de utilizare, trebuie să vă asigurați că încăperea dispune de un sistem de ventilare adecvat pentru evacuarea gazelor în caz de accident sau de scurgeri accidentale
- în cazul unei eliberări accidentale, scurgerile de NO gazos pot fi detectate printr-o culoare portocalie-maronie caracteristică și un miros puternic, dulce și metalic. Măsurile recomandate sunt evacuarea încăperii și deschiderea ferestrelor spre exterior.
- limitele de expunere a personalului (vezi pct. 4.2: Doze și mod de administrare)

Instrucțiuni de eliminare a buteliei:

Butelia nu trebuie aruncată dacă este goală. Buteliile golite vor fi colectate de furnizor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11290/2018/01
11291/2018/01
11292/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: – Octombrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024