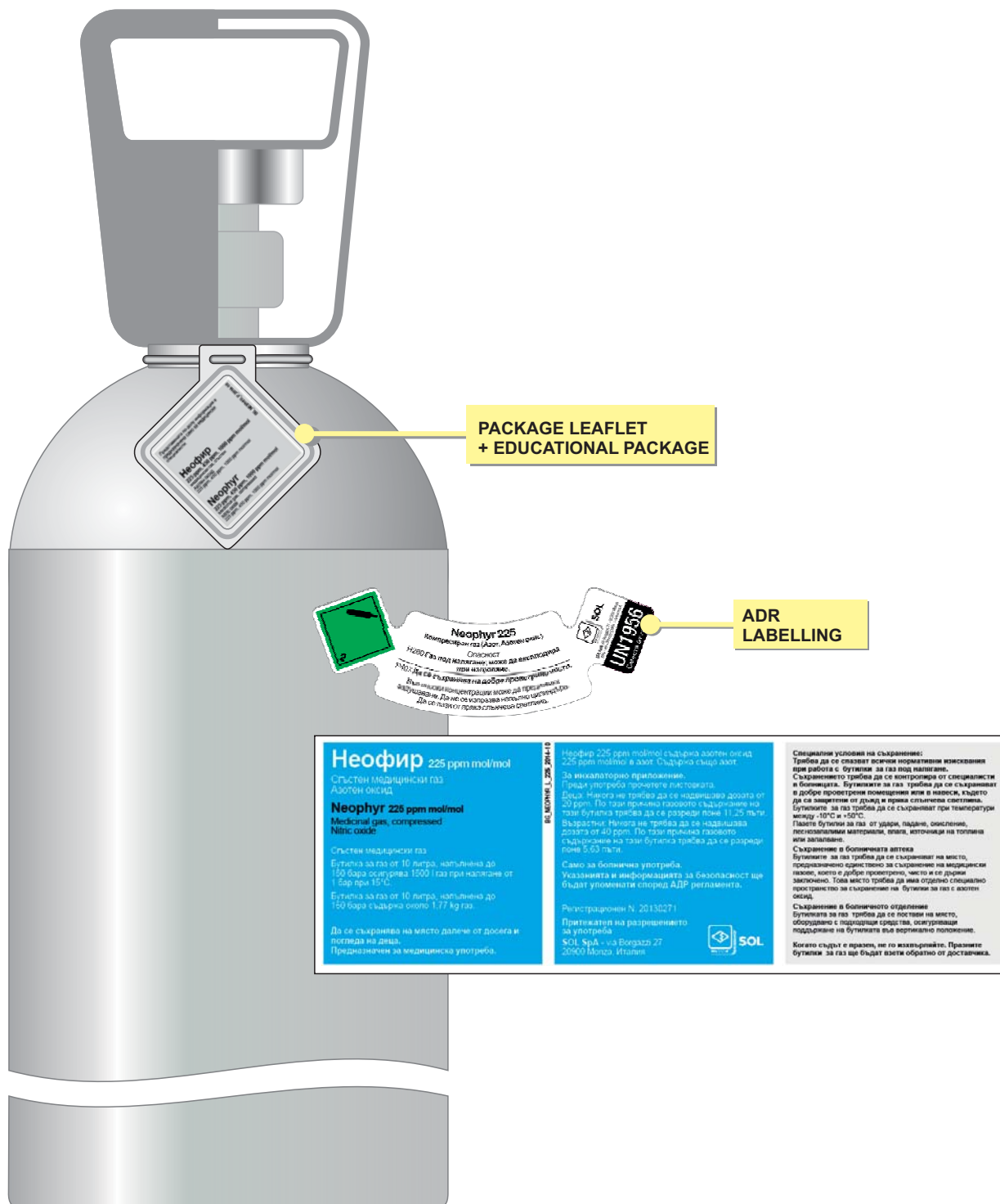
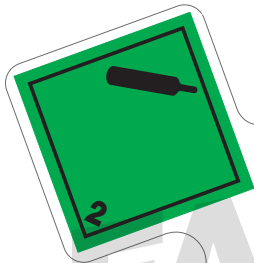


Labels on cylinders Neophyr- Bulgaria





Neophyr 225

Компресиран газ (Азот, Азотен оксид)

Опасност

H280 Газ под налягане; може да експлодира при нагряване.

P403 Да се съхранява на добре проветриво място.

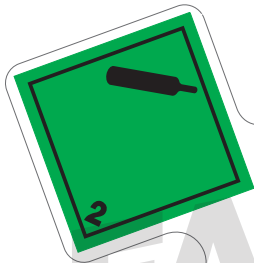
Във високи концентрации може да предизвика задушаване. Да не се изпразва напълно цилиндъра. Да се пази от пряка слънчева светлина.



SOL

SOL SpA Via Borgazzi 27 - 20900 Monza
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it

UN1956
Сместа от газове



Neophyr 450

Компресиран газ (Азот, Азотен оксид)

Опасност

H280 Газ под налягане; може да експлодира при нагряване.

P403 Да се съхранява на добре проветриво място.

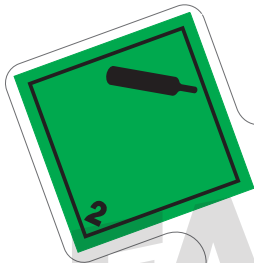
Във високи концентрации може да предизвика задушаване. Да не се изпразва напълно цилиндъра. Да се пази от пряка слънчева светлина.



SOL

SOL SpA
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it
Via Borgazzi 27 - 20900 Monza

UN1956
Сместа от газове



Neophyr 1000

Компресиран газ (Азот, Азотен оксид)

Опасност

H280 Газ под налягане; може да експлодира при нагряване.

P403 Да се съхранява на добре проветриво място.

Във високи концентрации може да предизвика задушаване. Да не се изпразва напълно цилиндъра.

Да се пази от пряка слънчева светлина.



SOL

SOL SpA
Italy - tel +39 039 23961 - www.sol.it
Via Borgazzi 27 - 20900 Monza

UN1956
Сместа от газове

Неофир 225 ppm mol/mol

Сгъстен медицински газ
Азотен оксид

Neophyr 225 ppm mol/mol

Medicinal gas, compressed
Nitric oxide

Сгъстен медицински газ

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара осигурява 1500 l газ при налягане от 1 бар при 15°C.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара съдържа около 1,77 kg газ.

Да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца.
Предназначен за медицинска употреба.

BG_NEOPHYR_L_225_2014-10

Неофир 225 ppm mol/mol съдържа азотен оксид 225 ppm mol/mol в азот. Съдържа също азот.

За инхалаторно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Деца: Никога не трябва да се надвишава дозата от 20 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 11,25 пъти.

Възрастни: Никога не трябва да се надвишава дозата от 40 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 5,63 пъти.

Само за болнична употреба.

Указанията и информацията за безопасност ще бъдат упоменати според АДР регламента.

Регистрационен N. 20130271

Притежател на разрешението
за употреба

SOL SpA - via Borgazzi 27
20900 Monza, Италия



Специални условия на съхранение:

Трябва да се спазват всички нормативни изисквания при работа с бутилки за газ под налягане. Съхранението трябва да се контролира от специалисти в болницата. Бутилките за газ трябва да се съхраняват в добре проветрени помещения или в навеси, където да са защитени от дъжд и пряка слънчева светлина. Бутилките за газ трябва да се съхраняват при температури между -10°C и +50°C.

Пазете бутилки за газ от удари, падане, окисление, леснозапалими материали, влага, източници на топлина или запалване.

Съхранение в болничната аптека

Бутилките за газ трябва да се съхраняват на място, предназначено единствено за съхранение на медицински газове, което е добре проветрено, чисто и се държи заключено. Това място трябва да има отделно специално пространство за съхранение на бутилки за газ с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Бутилката за газ трябва да се постави на място, оборудвано с подходящи средства, осигуряващи поддържане на бутилката във вертикално положение.

Когато съдът е празен, не го изхвърляйте. Празните бутилки за газ ще бъдат взети обратно от доставчика.

Неофир 450 ppm mol/mol

Сгъстен медицински газ
Азотен оксид

Neophyr 450 ppm mol/mol

Medicinal gas, compressed
Nitric oxide

Сгъстен медицински газ

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара осигурява 1500 l газ при налягане от 1 бар при 15°C.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара съдържа около 1,77 kg газ.

Да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца.
Предназначен за медицинска употреба.

BG_NEOPHYR_L_450_2014-10

Неофир 450 ppm mol/mol съдържа азотен оксид 450 ppm mol/mol в азот. Съдържа също азот.

За инхалаторно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Деца: Никога не трябва да се надвишава дозата от 20 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 22,5 пъти.

Възрастни: Никога не трябва да се надвишава дозата от 40 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 11,25 пъти

Само за болнична употреба.

Указанията и информацията за безопасност ще бъдат упоменати според АДР регламента.

Регистрационен N. 2130272

Притежател на разрешението
за употреба

SOL SpA - via Borgazzi 27
20900 Monza, Италия



Специални условия на съхранение:

Трябва да се спазват всички нормативни изисквания при работа с бутилки за газ под налягане. Съхранението трябва да се контролира от специалисти в болницата. Бутилките за газ трябва да се съхраняват в добре проветрени помещения или в навеси, където да са защитени от дъжд и пряка слънчева светлина. Бутилките за газ трябва да се съхраняват при температури между -10°C и +50°C. Пазете бутилки за газ от удари, падане, окисление, леснозапалими материали, влага, източници на топлина или запалване.

Съхранение в болничната аптека

Бутилките за газ трябва да се съхраняват на място, предназначено единствено за съхранение на медицински газове, което е добре проветрено, чисто и се държи заключено. Това място трябва да има отделно специално пространство за съхранение на бутилки за газ с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Бутилката за газ трябва да се постави на място, оборудвано с подходящи средства, осигуряващи поддържане на бутилката във вертикално положение.

Когато съдът е празен, не го изхвърляйте. Празните бутилки за газ ще бъдат взети обратно от доставчика.

Неофир 1000 ppm mol/mol

Сгъстен медицински газ
Азотен оксид

Neophyr 1000 ppm mol/mol

Medicinal gas, compressed
Nitric oxide

Сгъстен медицински газ

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара осигурява 1500 l газ при налягане от 1 бар при 15°C.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара съдържа около 1,77 kg газ.

Да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца.
Предназначен за медицинска употреба.

BG_NEOPHYR_L_1000_2014-10

Неофир 1000 ppm mol/mol съдържа азотен оксид 1000 ppm mol/mol в азот. Съдържа също азот.

За инхалаторно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Деца: Никога не трябва да се надвишава дозата от 20 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 50 пъти.

Възрастни: Никога не трябва да се надвишава дозата от 40 ppm. По тази причина газовото съдържание на тази бутилка трябва да се разрежи поне 25 пъти.

Само за болнична употреба.

Указанията и информацията за безопасност ще бъдат упоменати според АДР регламента.

Регистрационен N. 20130273

Притежател на разрешението
за употреба

SOL SpA - via Borgazzi 27
20900 Monza, Италия



Специални условия на съхранение:

Трябва да се спазват всички нормативни изисквания при работа с бутилки за газ под налягане. Съхранението трябва да се контролира от специалисти в болницата. Бутилките за газ трябва да се съхраняват в добре проветрени помещения или в навеси, където да са защитени от дъжд и пряка слънчева светлина. Бутилките за газ трябва да се съхраняват при температури между -10°C и +50°C. Пазете бутилки за газ от удари, падане, окисление, леснозапалими материали, влага, източници на топлина или запалване.

Съхранение в болничната аптека

Бутилките за газ трябва да се съхраняват на място, предназначено единствено за съхранение на медицински газове, което е добре проветрено, чисто и се държи заключено. Това място трябва да има отделно специално пространство за съхранение на бутилки за газ с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Бутилката за газ трябва да се постави на място, оборудвано с подходящи средства, осигуряващи поддържане на бутилката във вертикално положение.

Когато съдът е празен, не го изхвърляйте. Празните бутилки за газ ще бъдат взети обратно от доставчика.

Представената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Неофир

225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

медицински газ, състен

Азотен оксид

225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

Neophyr

225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

Medicinal gas, compressed

Nitric oxide

225 ppm, 450 ppm, 1000 ppm mol/mol

BG_NEOPHYR_P_2014-10

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неофир 225 ppm mol/mol медицински газ, състен Neophyr 225 ppm mol/mol medicinal gas, compressed Неофир 450 ppm mol/mol медицински газ, състен Neophyr 450 ppm mol/mol medicinal gas, compressed Неофир 1000 ppm mol/mol медицински газ, състен Neophyr 1000 ppm mol/mol medicinal gas, compressed

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азотен оксид (Nitric oxide) 225 ppm mol/mol.

Азотен оксид (Nitric oxide) 450 ppm mol/mol.

Азотен оксид (Nitric oxide) 1000 ppm mol/mol.

За азотен оксид (NO) 225 ppm mol/mol

Азотен оксид (NO) 0,225 ml в

Азот (N₂) 999,775 ml.

За азотен оксид (NO) 450 ppm mol/mol

Азотен оксид (NO) 0,450 ml в

Азот (N₂) 999,55 ml.

За азотен оксид (NO) 1000 ppm mol/mol

Азотен оксид (NO) 1 ml в

Азот (N₂) 999 ml.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена под налягане до 150 бара, осигурява 1500 l газ при налягане от 1 бар и температура 15°С.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Състен медицински газ,

Безцветен газ без миризма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неофир в комбинация с вентилаторна поддръжка и други подходящи активни вещества е показан:

- за лечение на новородени деца след 34 гестационни седмици с хипоксична дихателна недостатъчност, свързана с клинични или ехокардиографски данни за белодробна хипертония, с цел подобряване на оксигенацията и намаляване на нукдата от екстракорпорална мембранна оксигенация.
- като част от лечението на периперативна белодробна хипертония при възрастни и новородени кърмачета, , деца и юноши, на възраст 0-17 години, при сърдечни операции, с цел селективно понижаване на белодробното артериално налягане и подобряване на деснокамерната функция и оксигенацията.
- като част от лечението на периперативна белодробна хипертония при възрастни и новородени кърмачета, , деца и юноши, на възраст 0-17 години, при сърдечни операции, с цел селективно понижаване на белодробното артериално налягане и подобряване на деснокамерната функция и оксигенацията.

4.2 Дозировка и начин на приложение
Персистираща пулмонална хипертония при новородени (ППХН)
Предписването на азотен оксид трябва да става под наблюдението на лекар с опит в интензивното лечение на новородени. Предписването трябва да се ограничи до неонатологични отделения, в които е проведено адекватно обучение за използване на системи за прилагане на азотен оксид. Неофир трябва да се прилага само в съответствие с предписанието на неонатолог. Неофир трябва да се използва при новородени бебета на изкуствена вентилация, когато се очаква нукдата от поддръжка да продължи повече от 24 часа. Неофир трябва да се използва само след като дихателната поддръжка е била оптимизирана. Това включва оптимизиране на дихателния обем/налягане и стимулиране на белите дробове (сърфактант, високочестотна вентилация и позитивно крайно експираторно налягане).

Пулмонална хипертония, свързана със сърдечна операция

Предписването на азотен оксид трябва да става под наблюдението на лекар с опит в кардиоторакалната анестезия и интензивните грижи. Предписването трябва да се ограничи до кардиоторакални отделения, в които е проведено адекватно обучение за използване на системи за прилагане на азотен оксид. Неофир трябва да се прилага само в съответствие с предписанието на анестезиолог или лекар-специалист по интензивно лечение.

Дозировка

Дозировката е необходимо да се определя в съответствие със здравословното състояние на пациента.

Поради потенциалната опасност от образуване на NO₂, трябва да се осигури постоянен мониторинг за NO₂.

Персистираща пулмонална хипертония при новородени (ППХН)

Новородени след 34 гестационни седмици: Максималната препоръчителна доза Неофир е 20 ppm и тази доза не трябва да се надвишава. Започвайки възможно най-рано и в рамките на първите 4-24 часа от лечението, дозата трябва постепенно да се намали до 5 ppm или по-малко, като се титрира според нуждите на отделния пациент, докато клиничните параметри (оксигенация, артериално пулмонално налягане) са в желаните граници. Терапията с инхалационен азотен оксид трябва да се поддържа на ниво 5 ppm до поява на подобрение в оксигенацията на новороденото до такава степен, че фракцията на инхалирания кислород да се намали до под 60% (FIO₂ < 0,60). Лечението може да се продължи до 96 часа или до отзвучаване на кислородната десатурация и пациентът е готов за постепенно спиране на лечението с Неофир. Продължителността на лечението трябва да се възможно най-кратка. Продължителността е променлива, но обикновено е под 4 дни. Ако не се наблюдава реакция от инхалаторния азотен оксид, направете справка с точка 4.4.

Прекратяване на терапията

Опити за прекратяване на терапията с Неофир трябва да се направят след постигане на значително намаляване на изкуствената вентилация или след 96 часа лечение. При вземане на решение за преустановяване на инхалаторната терапия с азотен оксид, дозата трябва да се намали до 1 ppm в продължение на 30 минути до един час. Ако по време на подаване на Неофир доза от 1 ppm не се наблюдава промяна на оксигенацията, FIO₂ трябва да се увеличи с 10%, Неофир се спира, а новородените се наблюдават внимателно за признаци на хипоксемия. Ако оксигенацията спадне > 20%, терапията с Неофир трябва да се поднови при доза от 5 ppm и трябва да се обмисли следващ опит за спирането ѝ след 12 до 24 часа.

При новородени, при които не може да се спре терапията с Неофир в рамките на 4 дни, трябва да се извърши внимателна диагностика за други заболявания.

Пулмонална хипертония, свързана със сърдечна операция

Неофир трябва да се използва само след като консервативната поддръжка е била оптимизирана. Неофир трябва да се прилага при внимателно наблюдение на хемодинамиката и оксигенацията.

Новородени кърмачета, деца и юноши, на възраст 0-17 години

Началната доза на вдишвания азотен оксид е 10 ppm (милioniни части) инхалиран газ.

Дозата може да бъде увеличена до 20 ppm, ако по-ниската доза не е дала удовлетворителни клинични резултати. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза и тя трябва да се намалява постепенно до 5 ppm, при условие че пулмоналното артериално налягане и системната артериална оксигенация остават адекватни при тази по-ниска доза.

Клиничните данни, потвърждаващи предложената доза за възрастовия интервал 12-17 години, са ограничени.

Възрастни

Началната доза на вдишвания азотен оксид 20 ppm (милioniни части) инхалиран газ. Дозата може да бъде увеличена до 40 ppm, ако

по-ниската доза не е дала удовлетворителен клиничен резултат. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза и тя трябва да се намалява постепенно до 5 ppm, при условие че пулмоналното артериално налягане и системната артериална оксигенация остават адекватни при тази по-ниска доза.

Ефектите на вдишвания азотен оксид се проявяват бързо – наблюдава се понижаване на пулмоналното артериално налягане и подобрение на оксигенацията в рамките на 5-20 минути. В случай на недостатъчен отговор на лечението, дозата може да бъде титрирана след минимум 10 минути.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако няма явни благоприятни физиологични ефекти след 30-минутна пробна терапия. Лечението може да бъде започнато по всяко време в периперативния период, за да се намали пулмоналното налягане. При клиничните проучвания лечението често е било започвано преди отделяне на кардиопулмонална байпас. Вдишваният NO е бил прилаган за периоди до 7 дни в периперативни условия, но най-често времето за лечение е от 24 до 48 часа.

Прекратяване на терапията

Опитите за прекратяване на терапията с Неофир трябва да започнат веднага след стабилизиране на хемодинамиката успоредно с отвикането от апарата за вентилация и с поддържащо лечение с инотропни средства. Преустановяването на инхалаторната терапия с азотен оксид трябва да става постепенно. Дозата трябва да се намалява постепенно до 1 ppm за период от 30 минути при внимателно наблюдаване на системното и централното налягане и след това да се спре напълно.

Отвикане от медикамента трябва да се опитва поне на всеки 12 часа, когато пациентът е в стабилно състояние при ниска доза Неофир. Прекалено бързото спиране на терапия с инхалаторен азотен оксид крие риск от т.нар. рикшетно повишаване на пулмоналното артериално налягане с последваща циркулаторна нестабилност.

Допълнителна информация за специални популации:

Няма налична уместна информация относно коригиране на дозата при специални популации, като напр. пациенти с бърбечни/чернодробни увреждания или гериатрични пациенти. По тази причина се препоръчва с тези популации да се работи с повишено внимание. Безопасността и ефикасността на инхалаторния азотен оксид при недоносени бебета (под 34 гестационни седмици) все още не са установени и не могат да се правят препоръки или предложения относно дозировката.

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

Различните начини за прилагане на Неофир могат да доведат до промени в токсикологичния профил на лекарствения продукт. Трябва да се спазват препоръките относно начина на приложение.

Обикновено азотният оксид се прилага на пациентите инхалаторно чрез механична вентилация след като е бил разреден в смес от кислород/въздух при използване на устройство за подаване на азотен оксид, което е одобрено за клинична употреба в съответствие със стандартите на Европейската общност (маркирано с CE). Директното ендотрахеално приложение без предварително разреждане е противопоказано поради риска от локално увреждане на лигавицата при контакта ѝ с газа.

NO трябва да се смеси правилно с другите газове във вентилаторната верига. Препоръчително е да се осигури възможно най-кратко контактно време между азотния оксид и кислорода в инспираторната верига с цел ограничаване на риска от образуване на токсични окислени производни в инхалирания газ. По тази причина се препоръчва разреждане на азотния оксид, който се подава в инспираторното разклонение на вентилаторната верига след овлажнителя. Системата за прилагане трябва да подава постоянна концентрация на вдишвания Неофир, независимо от използваното вентилаторно оборудване и режима на вентилация. С цел избягване на грешки при дозирането, концентрацията на вдишвания Неофир трябва непрекъснато да се регулира в инхалаторното разклонение на веригата в близост до пациента и близо до върха на ендотрахеалната тръба.

Също така на същото място трябва да се регулират концентрацията на азотния диоксид (NO₂) и FIO₂ чрез използване на калибриран и одобрен за употреба в Европейската общност апарат за мониторинг.

Концентрацията на NO₂ във вдишваната газова смес трябва да бъде възможно най-ниска. Ако концентрацията на NO₂ надхвърли 1 ppm, дозата на Неофир и/или FIO₂ трябва да се намалят, като се изключи всякаква възможност за неправилно функциониране на системата за прилагане. За осигуряване на безопасност на пациента трябва да се настроят подходящо алармите за Неофир (± 2 ppm от предписаната доза), NO₂ (максимум 1 ppm) и FIO₂ (± 0,05).

Ако настъпи неочаквана промяна в концентрацията на Неофир, системата за прилагане трябва да бъде проверена за дефекти и анализаторът трябва да бъде отново калибриран. Налягането в бутилката за газ с Неофир трябва да се наблюдава с цел навременна подмяна на бутилката и избягване на прекъсване или промяна на лечението. Трябва да има резервни бутилки за газ, за да може да се направи подмяна в подходящия момент.

В случай на повреда на системата или спиране на електрозахранването, трябва да има резервно акумулаторно електрозахранване и резервна система за прилагане на азотен оксид.

Електрозахранването на оборудването за мониторинг трябва да е независимо от функцията на уреда за подаване на газа. По време на транспортиране на пациента или на ресуситация трябва да има възможност за осъществяване на терапията с Неофир чрез механична или ръчна вентилация. Лекарят трябва да има достъп близо до главата на пациента, за да постави резервна система за подаване на азотен оксид.

Мониторинг за образуване на азотен диоксид
Азотният диоксид (NO₂) се образува бързо в газови смеси, които съдържат азотен оксид и O₂. При реакция с кислорода азотният окид образува азотен диоксид (NO₂) в различни количества в зависимост от концентрациите на NO и O₂. NO₂ представлява токсичен газ, който може да предизвика възпалителна реакция в дихателния тракт; по тази причина е необходимо да се извършва внимателен мониторинг за образуването му.

Непосредствено преди започване на лечението на всеки пациент е необходимо да се използват подходящи процедури за пречистване на системата от NO₂. Концентрацията на NO₂ трябва да се поддържа възможно най-ниска и винаги < 0,5 ppm. Ако NO₂ е > 0,5 ppm, системата за прилагане трябва да бъде проверена за дефекти, анализаторът за NO₂ трябва да се калибрира отново и ако е възможно, нивата на Неофир и/или FIO₂ трябва да се намалят.

Ако настъпи неочаквана промяна в концентрацията на Неофир, системата за прилагане трябва да бъде проверена за неправилно функциониране и анализаторът трябва да бъде калибриран отново.

Мониторинг за образуване на метхемоглобин (MetHb)
След вдишването, крайните съединения на азотния оксид, които попадат в системната циркулация са основно метхемоглобин и нитрат. Нитратите основно се екскретират с урината, а метхемоглобинът се редуцира от метхемоглобин-редуктазата.

Новородените и малките деца имат понижени нива на MetHb-редуктазна активност в сравнение с възрастните; по тази причина трябва да се проследяват концентрациите на метхемоглобина в кръвта. Нивото на MetHb трябва да се измери в рамките на 1 час от началото на лечението с Неофир с помощта на анализатор, който разграничава правилно феталния хемоглобин от MetHb. Ако MetHb е > 2,5%, дозата на Неофир трябва да се намали и трябва да се оцени необходимостта от прилагане на редуциращи средства, като метиленово синьо. Въпреки че значителни покчавания на нивата на MetHb са редки, ако при първото определяне нивото му е ниско, тогава се препоръчва измерването на MetHb впоследствие да се повтаря на всеки 12-24 часа.

При възрастни пациенти, подложени на сърдечна операция, нивото на метхемоглобина трябва да се измери в рамките на един час от началото на лечението с Неофир. Ако фракцията на

метхемоглобина се покачи до ниво, което евентуално би могло да наруши адекватната

доставка на кислород, дозата на Неофир трябва да се намали и може да се обмисли прилагане на редуциращи лекарствени продукти, като метиленово синьо.

Гранични стойности за експозиция на болничния персонал

Максималната граница на експозиция (средна експозиция) на болничния персонал на азотен оксид е определена от трудовото законодателство и е 25 ppm за период от 8 часа (30 mg/m³) и съответната граница за NO₂ е 2-3 ppm (4-6 mg/m³) в повечето от Европейските държави. При екстраполиране на тези граници за интензивни отделения, в които вдишването на NO може да се прилага за период от 24 часа, би било разумно атмосферните нива на NO₂ да се поддържат под 1,5 ppm.

Задължително е да се осъществява непрекъснат мониторинг на атмосферните нива на NO₂.

Обучение за приложение на терапията
Основните елементи, които трябва да включва обучението на болничния персонал, са както следва:

Правилно инсталиране и свързване

- Свързване с бутилката за газ и с вентилаторната дихателна верига за пациента.
- Обслужване

• Слipsis с процедури за проверка преди употреба (поредица от стъпки, изисквани непосредствено преди включването за всеки пациент, за да се гарантира, че системата работи правилно и че е прочистена от NO₂).

- Настройване на апаратурата за точната концентрация на азотен оксид, който трябва да се прилага
- Настройване на мониторите за NO, NO₂ и O₂ за предупреждаване за долни и горни граници.
- Използване на резервната ръчна система за подаване.

- Процедури за правилно подмяне на бутилките за газ и изчистване на системата
- Отстраняване на причините за активиране на предупредителните сигнали
- Калибриране на мониторите за NO, NO₂ и O₂
- Месечни процедури за проверка на работата на системата

4.3 Противопоказания

- Новородени с известна зависимост от дясно-ляв кръвен шънт или новородени със значителен ляво-десен шънт.
- Пациенти с вроден или придобит дефицит на метхемоглобин-редуктазата (MetHb редуктаза) или глюкозо-6- фосфат дехидрогеназата (G6PD).
- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки за избягване на експозиции по време на терапия с инхалаторен Неофир

- Спазвайте Стандартните процедури за работа при подготовка и използване на Неофир.
- На вентилаторните апарати инсталирайте системи за отвеждане на издишвания от пациентите въздух.

Вземайте проби от въздуха, когато обучавате терапевти за това как да използват лечението с инхалаторен NO.

Могат да бъдат осигурени портативни индивидуални сигнализиращи устройства, които да предупреждават персонала при повишаване на нивата на NO или NO₂ в околната среда над безопасните за работната среда граници.

Предпазни мерки за предотвратяване на случайна изразване на бутилка за газ и допълнителни действия
Спонтанно изтичане на азотен оксид от бутилка за газ е много рядко поради шателния контрол, упражняван в местата, където се осъществява пълненето им. Аварийно изпускане може да настъпи при силно падане на бутилката, при което да се повреди вентила и да се изпусне газ.

За да се избегне това:

- Болничният персонал трябва винаги да фиксира бутилките за газ във вертикално положение и да обезпечи те да са стабилно закрепени, така че да се избегне падането им или бутането им.
- С бутилките за газ трябва да се работи внимателно, като се предпазват от внезапни разтърсвания или падания.
- Премествайте бутилките за газ само с помощта

на подходящи за тази цел по вид и размер превозни средства и съоръжения.

- Ако настъпи аварийно изпускане, изтеклият NO газ може да се забележи по характерния оранжево-кафяв цвят и острата сладка метална миризма. Препоръчителните действия включват евакуация на помещението и отваряне на външните прозорци.

- В шкафове или затворени складове трябва да се инсталира вентилатор, който да отвежда въздуха директно навън, за да се поддържа отрицателно налягане в мястото на съхранение на бутилките за газ.

- Може да е от полза инсталирането на системи за непрекъснат мониторинг на концентрациите на NO и N₂ в затворени помещения за съхранение на бутилки за газ с NO и на местата, където се осъществява респираторно лечение, за да алармират работещите там в случай на аварийно изпускане на газ (газът азот може да измести околния въздух и да намали нивото на кислорода в околната среда).

Оценка на отговора от лечението

При новородени (*≥ 34 гестационна седмица*) с хипоксична дихателна недостатъчност, свързана с клинични или ехокардиографски данни за пулмонална хипертония, при част от пациентите, получаващи терапия с инхалаторен NO не се наблюдава отговор на лечението. Делът на пациентите, при които няма отговор на лечението, варира между 30% и 45% в зависимост от предварително установени клинични стойности за благоприятен отговор. Стандартните показатели за наличие на отговор включват 20% повишение на индекса на оксигенацията и/или 20% спад на пулмоналното артериално налягане. При деца се посочва по-ниска стойност на отговора по отношение на оксигенацията при новородени със синдром на аспирация на меконимум.

Освен това при клинични проучвания не е установена ефикасност при използването на инхалаторен NO при пациенти с вродена диафрагмална херния.

Ако след прилагане на Неофир в продължение на 4-6 часа се прецени, че клиничният отговор не е адекватен, трябва да се обмислят следните възможности:

- Ако състоянието на пациента продължи да се влошава или липсва подобрение и ако ситуацията е определена по предварително установени критерии, трябва да се обмисли използване на спасителна система като напр. екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO), ако това е показано и възможно. Устойчивото поддържане на високи нива за индекса на оксигенация (> 20) или на алвеоларно-артериалния градиент на кислорода (AaO₂ > 600) след 4 часа терапия с инхалаторен NO показват необходимост от спешно започване на лечение с ECMO.
- При липса на отговор от прилагането на Неофир, лечението трябва да бъде преустановено, но спирането не трябва да става изведнъж, понеже това би могло да предизвика повишаване на пулмоналното артериално налягане (РАР) и/или влошаване на оксигенацията на кръвта (PaO₂). И двете ситуации могат също да възникнат и при новородени, при които не се наблюдава явна реакция от лечението с Неофир. Постепенното спиране на прилагането на инхалаторния азотен оксид трябва да става внимателно (Вж. точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение: Спиране на лечението").
- При пациенти, на които им предстои да бъдат преместени до друга болница, трябва да се осигури подаване на азотен оксид по време на транспортирането, за да се избегне евентуално влошаване на здравословното им състояние в резултат на внезапното прекъсване на лечението с Неофир.

Образуване на NO₂
NO₂ се образува бързо в газови смеси, които съдържат азотен оксид и O₂, като по този начин азотният оксид може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Дозата на азотния оксид трябва да се намали, ако концентрацията на азотния диоксид надхвърли 0,5 ppm.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие. Въз основа на наличните данни не може да се изключи клинично значимо взаимодействие с други лекарствени продукти, използвани при лечение на хипоксична дихателна недостатъчност.

Кислород: В присъствие на кислород азотният оксид се окислява бързо, при което се образуват производни, които са токсични за бронхиялната епител и алвеоло-капилярните мембрани. Азотният диоксид (NO₂) е основното вещество, което се образува и може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Има също така и данни от опити с животни, показващи повишена чувствителност към инфекции на дихателните

белодробната артерия или ехокардиографско изследване на централната хемодинамика.

Инхалаторният азотен оксид трябва да се използва внимателно при пациенти с комплексни сърдечни дефекти, при които високото налягане в пулмоналната артерия е важно за поддържането на циркулацията. Инхалаторният азотен оксид трябва да се използва предпазливо също и при пациенти с нарушена левокамерна функция и повишено изходно белодробно капилярно налягане (CWP), тъй като при тях съществува повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност (напр. белодробен оток).

За идентифициране на реципиенти за сърдечна трансплантация сред пациентите с дилатативна кардиомиопатия, интравенозните вазодилататори и терапията с инотропни средства спомогат за по-добър камерен комплайънс и предпазват от допълнително повишаване на наляганята на пълнене в левите кухини, които са резултат от повишения белодробен венозен поток.

Мониторинг на хемостазата

Опитите при животни показват, че NO повлиява хемостазата, като предизвиква удължаване на времето на кръвене. Данните при възрастни хора са противоречиви и при рандомизирани контролирани проучвания при новородени не е наблюдавано повишаване на честотата значими свързани с кръвене усложнения. Препоръчва се извършване на мониторинг на времето на кръвене по време на прилагане на Неофир за период над 24 часа при пациенти, които имат количествени отклонения или функционални отклонения на тромбоцитите, дефицит

Вашият лекар ще реши колко дълго Вие или детето Ви трябва да бъдете лекувани с Неофир. Неофир се прилага в доза от 10 до 20 ррт, (максимална доза от 20 ррт при деца и от 40 ррт при възрастни) милионни части от газа, който Вие или детето Ви инхалирате. Търсите се най-ниската ефективна доза. Обикновено е необходимо терапия за около 4 дни при новородени деца с белодробна недостатъчност, свързана с високо кръвно налягане в белите дробове. При деца и възрастни с високо кръвно налягане в белите дробове вследствие на сърдечна операция, Неофир се прилага обикновено в продължение на 24-48 часа. Терапията с Неофир може обаче да продължи и по-дълго време.

Ако получите повече от необходимата доза Неофир

Прекалено много инхалиран азотен оксид може да повлияе на способността на кръвта за пренасяне на кислород. Това ще бъде проследявано чрез проби кръв и ако е необходимо дозата на Неофир ще бъде намалена и може да се събсди прилагане на лекарства като витамин С, метиленово синьо или евентуално кръвопреливане, с цел да се подобри способността на кръвта да пренася кислород.

Ако спрете да получавате Неофир

Лечението с Неофир не трябва да се спира внезапно. Известно е, че при внезапно спиране на лечението с Неофир, без предварително намаляване на дозата, може да настъпи спадане на кръвното налягане или рикошетно повишаване на налягането в белите дробове. В края на лечението лекарят бавно ще понижи количеството Неофир, което се прилага на Вас или детето Ви, така че циркулацията в белите дробове да може да се приспособи към кислород/ въздух без Неофир. Възможно е да са необходими един или два дни преди Вие или детето Ви да приключите лечението с Неофир.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство., моля попитайте Вашия лекар или други медицински специалисти.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще забележи и ще проследява внимателно всякакви нежелани реакции. Малко вероятно е Вие самите да изпитате тези нежелани реакции.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението с Неофир, които се срещат много често (*засягат повече от 1 на 10 пациенти*), включват:
• Намален брой на тромбоцитите, аномално ниски концентрации на калий в кръвта (хипокалиемия), ниско кръвно налягане, липса на въздух в части на бял ия дроб или колабирал бял дроб, аномално високи нива на жълтен пигмент (билирубин) в кръвта.

Нежелани реакции, които е възможно да се наблюдават, но честотата им е неизвестна (*честотата не може да бъде оценена от наличните данни*), са:

- Рикошетно повишаване на кръвното налягане в белите дробове (повишаване на пулмоналното артериално налягане), и прекалено ниско ниво на кислорода в кръвта (кислородна десатурация/ хипоксемия) поради внезапно спиране на лечението, повишаване на метхемоглобина и в резултат от това – намалена способност за пренасяне на кислород.

- Инцидентно излагане на азотен оксид от околния въздух, напр. изтичане от оборудването или бутилката може да причини главоболие.
- Трябва директно да информирате персонала ако усетите главоболие, докато сте в непосредствена близост с Вашето дете, което получава Неофир.
- Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или други медицински специалисти.

Съобщаване за нежелани реакции
Ако сте получили някакви нежелани реакции, говорете с Вашия лекар. Това включва всякакви възможни нежелани ефекти, които не са описани в тази листовка. Вие можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната

система за съобщаване на нежелани реакции в Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

Съобщавайки за нежелани реакции, вие ще помогнете за предоставяне на по-вече информация, относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ НЕОФИР

Да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца.
Лечението с Неофир трябва да се извършва само от болничен персонал.

- Бутилките за газ с Неофир трябва да се съхраняват добре закрепени, за да се избегне падане и съответно потенциално причиняване на вреда.
- Неофир трябва да се използва и прилага само от персонал, специално обучен за използване и работа с Неофир.

Трябва да се спазват всички нормативни изисквания при работа с бутилки за газ под налягане.

Съхранението трябва да се контролира от специалисти в болницата. Бутилки за газ трябва да се съхраняват в добре проверени помещения или навеси, където да са защитени от дъжд и пряка слънчева светлина.

Бутилки за газ трябва да се съхраняват при температури между -10°С и +50°С.

Пазете бутилки за газ от удари, падане, окисление, леснозапалими материали, влага, източници на топлина или запалване.
Съхранение в болничната аптека
Бутилки за газ трябва да се съхраняват на място, предназначено единствено за съхранение на медицински газове, което е добре проветрено, чисто и се държи заключено. Това място трябва да има отделно специално пространство за съхранение на бутилки за газ с азотен оксид.
Съхранение в болничното отделение
Бутилката за газ трябва да се постави на място, оборудвано с подходящи средства, осигуряващи поддържане на бутилката във вертикално положение.

Когато бутилката е празна, не я изхвърляйте. Празните бутилки ще бъдат взети обратно от доставчика.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху етикета на бутилка за газ. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6. СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Неофир

- Активното вещество е азотен оксид 225 ррт mol/mol, 450 ррт mol/mol, 1000 ррт mol/mol
- Другата съставка е азот

Как изглежда Неофир и какво съдържа опаковката

Бутилки за газ с вместимост 10 _l.
Бутилка за газ от 10 литра, напълнена до 150 бара, съдържа около 1,77 kg газ.

Бутилките от алуминиева слпав са боядисани в бяло, с рамо в тюркоазен цвят.

Оборудвани са с вентил за остатъчно налягане от неръждаема стомана със специален изходящ конектор ISO 5145 (2004).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
SOL S.p.A. - Via Borgazzi 27, 20900 Monza, Италия

Производител

SOL S.p.A. - Via Libertà 247, 20900 Monza, Италия
Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕИО под следните имена:

Австрия: Neophyr

Белгия: Neophyr

България: Neophyr

Германия: Neophyr

Италия: Neophyr

Ирландия: Neophyr

Италия: Neophyr

Люксембург: Neophyr

Нидерландия: Neophyr

Румъния: Neophyr

Великобритания: Neophyr

Дата на последното преработване на листовката 10/2014.

пътища при излагане на ниски нива на NO₂.
По време на лечението с азотен оксид концентрацията на NO₂ трябва да бъде < 0,5 ррт в дозовия интервал за азотния оксид < 20 ррт. Ако в някой момент концентрацията на NO₂ надвиши 1 ррт, дозата на азотния оксид трябва да бъде намалена незабавно. Вижте информацията относно мониторинга на NO₂ в точка 4.2.

Донори на NO: Вещствата, донори на азотен оксид, включително натриев нитропрусид и нитроглицерин, могат да имат адитивен ефект към този на Неофир по отношение на рисковете за развитие на метхемоглобинемия.

Индуктори на метхемоглобин: Съществува повишен риск за развитие на метхемоглобинемия, ако лекарства, които повишават концентрациите на метхемоглобина, се прилагат заедно с азотен оксид (напр. алкилнитрати, сулфонамиди и прилокаин). В резултат от това, лекарствени продукти, които повишават метхемоглобина, трябва да се използват с повишено внимание по време на терапия с инхалаторен азотен оксид.

Прилокаин, независимо дали се прилага перорално, парентерално или локално , може да предизвика метхемоглобинемия. Неоходимо е повишено внимание, когато Неофир се прилага едновременно с лекарствени продукти, които съдържат прилокаин.

Има съобщения за синергични ефекти при прилагане на вазоконстриктори (алмитрин, фенилефрин), инхибитори на простагциклина и фосфодиестеразата, без засилване на нежеланите лекарствени реакции.
Инхалаторен азотен оксид е използван едновременно с талазолоин, допамин, добутамин, стероиди, сърфактанти и високочестотна вентилация, без да са наблюдавани лекарствени взаимодействия.
Експерименталните проучвания показват, че азотният оксид, както и азотният диоксид могат да реагират химически със сърфактанта и неговите протеини, без да има доказани клинични последиствия.
Комбинираната употреба с други вазодилатори (напр. силденафил) не е проучена подробно. Наличните данни показват наличие на адитивни ефекти върху централното кръвообращение, пулмоналното артериално налягане и дескоакмерната функция.
Комбинирането на инхалаторен азотен оксид с други вазодилатори, които действат чрез системите на cGMP или с cAMP, трябва да се съществува с повишено внимание.

Въпреки че не са провеждани контролирани проучвания, не са установени взаимодействия с храни при клинични проучвания с пациенти с продължително амбулаторно приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене
Фертилитет
Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета.
Бременност
Ефектът от приложението на Неофир при бременни жени не е известен. Проучванията при животни са недостатъчни (вж. точка 5.3)
Потенциалният риск при хора не е известен. Неофир не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаи на явна необходимост, като например при ситуации на животоподдържащо лечение.
Кърмене
Не е известно дали Неофир преминава в човешката кърма. Не е проучвана екскрецията на Неофир в млякото при животни. При хора трябва да се избягва експозиция на азотен оксид в периода на кърмене.

4.8 Нежелани лекарствени реакции
Резюме на профила на безопасност
Внезапното спиране на прилагането на инхалаторен азотен оксид може да доведе до ребаунд реакция; намаляване на оксигенацията и повишаване на централното налягане и последващо намаляване на системното кръвно налягане. Ребаунд реакцията е най-честата нежелана лекарствена реакция, свързана с

клиничната употреба на Неофир.

Ребаунд реакция може да се наблюдава както в ранен, така и в късен етап на лечението. При еднo клинично проучване (NINOS), групите за лечение са били подобни по отношение на честотата и тежестта на интракранични кръвоизливи, кръвоизливи от IV-та степен, перивентрикуларна левкомалация, церебрален инфаркт, гърчове, налагащи прилагане на антиконвулсивно лечение, белодробен кръвоизлив или стомашно-чревен кръвоизлив.
Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Изброените нежелани лекарствени реакции са от проучване CINGRI, обзор на обществено-достъпна научна литература и пост-маркетингово наблюдение за безопасност (в таблицата по-долу са посочени нежелани лекарствени реакции, които са се проявили при поне 5% от пациентите, получаващи инхалаторен NO при проучването CINGRI). Нежеланите лекарствени реакции за изброени съгласно конвенцията на MedDRA за честотите: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции
Лечението с инхалаторен азотен оксид може да причини повишаване на метхемоглобина. Съобщаване на подозирани нежелани реакции Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции, след получаване на разрешението за употреба на лекарството , е важно. То позволява непрекъснат мониторинг на съотношението полза/ риск на медицинския продукт. Медицинските специалисти са помолени да докладват за подозирани нежелани реакции чрез националната система за съобщения

Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането с Неофир ще се прояви с повишаване на нивата на метхемоглобина и NO₂.
Повишаването на NO₂ може да доведе до остро увреждане на белия дроб. Засилването на метхемоглобинемията намалява капацитета за пренасяне на кислород в кръвообращението. В рамките на клинични проучвания, нива на NO₂ > 3 ррт или нива на метхемоглобина > 7% са били лекувани чрез намаляване на дозата или спиране на прилагането на инхалаторен NO.
Метхемоглобинемията, която не отзвучава след намаляване или спиране на терапията, може да се лекува чрез интравенозно прилагане на витамин С, интравенозно прилагане на метиленово синьо или кръвопреливане, в зависимост от клиничната ситуация.

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	-	-
Нарушения на нервната система	-	-	Главоболие*
Съдови нарушения	Хипотония	-	Повишено пулмонално артериално налягане** Хипотония**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ателектаза	-	-
Хепато-билиарни нарушения	Хипербилирубинемия	-	-
Изследвания	-	-	Повишен метхемоглобин, Хипоксемия**

* Данни от постмаркетинговото наблюдение за безопасност (PMSS), симптом, получен от персонала, свързан със случайна експозиция в околната среда.

**Данни от PMSS, ефекти, свързани с внезапно преустановяване на прилагането на лекарствения продукт и грешки при дозирането, свързани със системата за доставяне. Описани са бързи ребаунд реакции, като например засилена пулмонална вазоконстрикция след внезапно спиране на лечението с инхалаторен азотен окис, водещи до сърдечно-съдов колапс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код: R07AX01.

Азотният оксид е вещество, което се произвежда от много клетки на тялото. Той отпуска гладката мускулатура на съдовете като се свързва с хемовата част на цитозолната гуанилатциклаза, активирайки гуанилатциклазата и повишавайки вътреклетъчните нива на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат, което води до вазодилатация. При вдихане, азотният оксид предизвиква селективна белодробна вазодилатация. Изглежда, че инхалаторният NO повишава парциалното налягане на артериалния кислород (PaO₂) чрез дилатация на белодробните съдове в по-добре вентилираните области на белия дроб, като преразпределя белодробния кръвен поток от областите на белия дроб с ниски стойности на съотношението вентилация/перфузия (V/Q) към областите с нормални стойности на това съотношение.

Периситираща пулмонална хипертония при новородени (PPHN) се проявява като първичен дефект на развитието или като състояние, вторично за други заболявания, като например синдром на аспирация на мекониум (MAS), пневмония, сепсис, халиално-мембранна болест, вродена диафрагмална херния (CDH), и белодробна хипоплазия. При тези състояния пулмоналното съдово съпротивление (PVR) е високо, което води до хипоксемия, в резултат на дясно-ляв шънт на кръв през отворен ductus arteriosus и foramen ovale. При новородени с PPHN, инхалаторният NO може да подобри оксигенацията (което се установява по значителното повишаване на PaO₂).

Ефикасността на инхалаторния NO е проучена при родени на термина и около термина новородени с хипоксична дихателна недостатъчност, дължаща се на различни етиологични причини.

При проучването NINOS, 235 новородени с хипоксична дихателна недостатъчност са били рандомизирани да получават 100% O₂ с (n=114) или без (n=121) азотен оксид, в повечето случаи с начална концентрация от 20 ррт с възможно най-бързо преминаване към по-ниски дози с медиянна продължителност на излагането от 40 часа. Целта на това двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване е била да се определи дали инхалаторният азотен оксид ще доведе до понижаване на смъртността и/или необходимостта от започване на екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО). Новородените с нетъпна реакция от лечението с 20 ррт са били оценени за реакция на 80 ррт азотен оксид или контролен газ. Комбинираната честота на настъпване на смърт и/или започване на ЕКМО (проспективно дефиниран първичен краен показател) показва значително преимущество за групата на лечение с азотен оксид (46% спрямо 64%, р=0.006). Освен това данните показват липса на допълнителна полза от по-високата доза азотен оксид. Нежеланите лекарствени реакции са се проявили със сходни честоти и в двете групи.

Последващите изследвания при навършване на възраст 18-24 месеца са показали сходни резултати между двете групи по отношение на оценките за сичинното, моторното, аудиологичното и неврологичното развитие. При проучването CINGRI, 186 родени на термина или около термина новородени с хипоксична дихателна недостатъчност са били рандомизирани да получават или инхалаторен NO (n=97) или газ азот (плацебо; n=89) с начална доза от 20 ррт, понижавана до 5 ррт в рамките на 4 до 24 часа с медиянна продължителност на експозиция от 44 часа. Проспективно дефинираният първичен краен показател е бил получаване на ЕСМО. Значително по-малко новородени от групата на лечение с инхалаторен NO са имали нужда от ЕСМО в сравнение с контролната група (31% спрямо 57%, р<0.001). Групата с инхалаторен NO е имала значително подобрена оксигенация, измерена чрез PaO₂, OI, и алвеоларно-артериалния градиент (р<0.001 за всички параметри). От 97 лекувани пациенти при 2 (2%) се е наложило спиране на проучвания медикамент поради нива на метхемоглобина > 4%. Честотата и броят на нежеланите лекарствени реакции са били сходни в двете проучувани групи.

При пациенти, подложени на сърдечна операция, често се наблюдава повишаване на пулмоналното артериално налягане в резултат на белодробна вазоконстрикция. Установено е, че инхалаторният азотен оксид селективно понижав пулмоналното съдово съпротивление и понижава повишеното пулмонално артериално налягане. Това може да доведе до повишаване на фракцията на изтласкване на дясната камера. От своя страна тези ефекти водят до подобрена циркулация на кръвта и оксигенация в белодробното кръвообращение.

В проучването INOT27, 795 недоносени бебета (гестационна възраст < 29 седмици) с хипоксична дихателна недостатъчност са били рандомизирани да получават или инхалаторен NO (n=395) в доза от 5 ррт, или азот (плацебо n=400), като се започва през първите 24 часа от живота и с продължителност на лечението поне 7 дни, до максимум 21 дни. Първичният резултат на комбинираните крайни показатели за ефикасност –смърт или бронхопулмонална дисплазия (BPD) при достигане на гестационна възраст 36 седмици, не се е различавал значително между двете групи, дори след корекция за гестационната възраст като ковариат (p = 0.40), или телгто на раждане като ковариат (p = 0.41). Общата честота на интравентрикуларен кръвоизлив е била 114 (28,9%) в групата на лечение с инхалаторен NO в сравнение с 91 (22,9%) в контролната група новородени. Общият брой на смъртни случаи при достигане на седмица 36 е бил малко по-висок в групата с инхалаторен NO: 53/395 (13,4%) в сравнение с контролната група 42/397 (10,6%).

Проучването INOT25, което изследва ефектите на инхалаторен NO при хипоксични недоносени новородени, не показва подобрение при живите без бронхопулмонална дисплазия (BPD). При това проучване обаче не се наблюдава разлика по отношение на интравентрикуларното кръвене (IVH) или смъртността. Проучването BALLR1, което също изследва ефектите на инхалаторния NO при недоносени новородени, при което обаче терапията с инхалаторен NO започва на 7-ми ден с доза от 20 ррт, установява значително повишение на преживеемостта на новородените без бронхопулмонална дисплазия (BPD) при достигане на 36-та гестационна седмица - 121 (45% спрямо 95 (35,4%) р<0.028. При това проучване не се установява повишаване на нежеланите лекарствени реакции. Азотният оксид реагира химически с кислорода и се образува азотен диоксид. Азотният оксид има свободен електрон, който прави молекулата реактивна. В биологичните тъкани азотният оксид може да образува пероксинитрит със супероксид (O₂ -) - нестабилно съединение, което може да увреди тъканите чрез последващи окислително-редукционни реакции. Освен това азотният оксид има афинитет към металопroteinите и може също да реагира със SH-групите в протеинообразуващи нитрозилни съединения. Не е известно клиничното значение на химическата реакционна способност на азотния оксид в тъканите. Проучванията показват, че азотният оксид проявява подробни фармакодинамични ефекти дори при толкова ниски концентрации в дихателните пътища като 1 ррт.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с инхалаторен NO във всички подгрупи на педиатричната популация с периситираща пулмонална хипертония и други сърдечни заболявания с белодробен произход. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на азотния оксид е проучена при възрастни. Азотният оксид се абсорбира системно след вдихане. По-голямата част от него преминава белодробното капилярно русло, където се свързва с хемоглобина, който е от 60% до 100% наситен с кислород. При това ниво на кислородно насищане, азотният оксид се свързва основно с оксигемоглобина до получаване на метхемоглобин и нитрат. При ниско насищане с кислород, азотният оксид може да се свърже с дезоксигемоглобин до получаване на неустойчив нитрозилиемоглобин, който се превръща в азотни оксиди и метхемоглобин при контакт с кислород. В белодробната система азотният оксид може да се свърже с кислород и вода и да се получат съответно азотен диоксид и нитрит, които взаимодействат с оксигемоглобина до получаване на метхемоглобин и нитрат.

Следователно крайните продукти на азотния оксид, които попадат в системната циркулация са основно метхемоглобин и нитрат. Диспозицията на метхемоглобина е проучена като функция на времето и концентрацията на експозиция на азотен оксид при новородени с дихателна недостатъчност. Концентрациите на метхемоглобина се повишават през първите 8 часа от експозицията на азотен оксид. Средните нива на метхемоглобина остават под 1% в групата на плащебо и в групите на лечение с 5 ррт и 20 ррт инхалаторен NO, но са достигнали приблизително 5% в групата с доза от 80 ррт инхалаторен NO. Нива за метхемоглобина от > 7% са получени само при пациенти, получаващи 80 ррт, като те съставляват 35% от групата. Средното време за достигане на максималното ниво на метхемоглобина е било 10 ± 9 (СО) часа (медяна 8 часа) при тези 13 пациенти; при един пациент обаче не са били надхвърлени 7% до 40 часа.

Установено е, че основният метаболит на азотния оксид, екскретиран в урината, е нитрат, на който се падат > 70% от вдишаната доза азотен оксид. Нитратът се отделя от плазмата чрез бъбреците със скорост, доближаваща се до скоростта на гломерулната филтрация.

Предклинични данни за безопасност
Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност с единична и многократна доза при гризачи, са наблюдавани само при нива на експозиция, превишаващи в достатъчна степен максималните нива на експозиция при хора, което прдполага малка връзка с клиничната употреба. Токсичността е свързана с аноксия, която се причинява от повишените нива на метхемоглобин. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

Една група от тестове за генотоксичност показва мутагенен потенциал на азотния оксид при някои in vitro опити системи и липса на кластогенен ефект in vivo система. Това вероятно е свързано с образуване на мутагенни нитрозамини, промени в ДНК или нарушаване на репаративните механизми на ДНК. Ниската честота на маточни аденокарциноми при плъхове след ежедневна експозиция на препоръчителната за хора доза в продължение на две години, временно се приема за свързана с лечението. Не е известно значението на тези данни за клиничната практика и за вероятността за ефекти върху герминативните клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Азот

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти/оборудване/уреди, с изключение на тези, посочени в точка 6.6. Следните материали не трябва да се използват или не трябва да присъстват в каквото и да е оборудване или уред(и), които се използват за прилагане на азотен оксид: бутилкаучук, полиамид и полиуретан.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Трябва да се спазват всички нормативни изисквания при работа с бутилки за газ под налягане.

Съхранението трябва да се контролира от специалисти в болницата. Бутилките за газ трябва да се съхраняват в добре проверени помещения или навеси, където да са защитени от дъжд и пряка слънчева светлина.
Бутилките за газ трябва да се съхраняват при температури между -10°С и +50°С.
Пазете бутилките за газ от удари, падане, окисление и леснозапалими материали, влага, източници на топлина или запалване.

Съхранение в болничната аптека
Бутилките за газ трябва да се съхраняват на място, предназнач

Риск от обратен ефект и предпазни мерки, които трябва да се вземат при преустановяване на лечението

С цел избягване на риска от обратен ефект (влошаване на оксигенацията и повишаване на белодробното артериално налягане) при прекалено бързо намаляване на дозата на NO, отивкането от терапията с NO трябва да става бавно и под постоянно наблюдение. Дозата на Neophyr трябва да се намали до 1 ppm в продължение на 30 минути до един час, като стриктно се наблюдават показателите на сърдечно-циркулаторната функция (белодробно артериално налягане - БАН, централно венозно налягане - ЦВН, сърдечен дебит - СД) и оксигенация (SpO₂).

Новородени

Опити за прекратяване на терапията с Neophyr трябва да се направят след постигане на значително намаляване на изкуствената вентилация или след 96 часа лечение. При вземане на решение за преустановяване на инхалаторната терапия с азотен окис, дозата трябва да се намали до 1 ppm в продължение на 30 минути до един час. Ако по време на подаване на Neophyr с 1 ppm не се наблюдава промяна на оксигенацията, FiO₂ трябва да се увеличи с 10 %, Neophyr се спира, а новородените се наблюдават внимателно за признаци на хипоксемия. Ако оксигенацията спадне > 20 %, терапията с Neophyr трябва да се поднови при доза от 5 ppm и трябва да се обмисли следващ опит за спирането ѝ след 12 до 24 часа. При новородени бебета, при които не може да се спре терапията на Neophyr в рамките на 4 дни, трябва да се извърши внимателна диагностика за други заболявания.

Възрастни

Опитите за спиране на терапията с Neophyr трябва да започнат веднага след стабилизиране на хемодинамиката успоредно с отивкането от аппарата за вентилация и с поддържащо лечение с инотропни средства. Преустановяването на инхалаторната терапия с азотен окис трябва да става постепенно. Дозата постепенно трябва да се намали до 1 ppm за период от 30 минути при внимателно наблюдаване на системното и централното налягане и след това да се спре напълно.

Отвикване от медикамента трябва да се опитва поне на всеки 12 часа, когато пациентът е в стабилно състояние при ниска доза Neophyr.

Риск от рязко преустановяване на терапията с Neophyr в случай на критична повреда на системата за подаване и как това да бъде избегнато

С цел избягване на рязко преустановяване на лечението с Neophyr поради критична повреда на аппарата за подаване на медикамента, апаратът трябва да притежава следните технически характеристики:

- да е обозначен с СЕ в съответствие с Директива 93/42/ЕЕС
- да е екипиран с 2 газови бутилки - една, която се използва, и една - резервна
- да е оборудван със система за автоматично превключване, която позволява автоматично включване на резервната бутилка, когато първата се изпразни
- да е оборудвано с ясно видими манометри, за да може хората от клиничния персонал веднага да разпознаят празна бутилка
- В случай на спиране на електрозахранването трябва да има резервно акумулаторно електрозахранване и резервна система за прилагане на азотен окис. Електрозахранването на оборудването за мониторинг трябва да е независимо от функцията на уреда за подаване на газа.
- По време на транспортиране на пациента или на кардиопулмонална ресусцитация трябва да има възможност за осъществяване на терапията с Neophyr чрез механична или ръчна вентилация. Лекарят трябва да има достъп близо до главата на пациента, за да постави резервна система за подаване на азотен окис.

Освен това, един регулатор на налягане с интегриран разходомер, обозначен с СЕ съгласно Директива 93/42/ЕЕС, трябва да е на разположение като резервен апарат за подаване на газ при спешни ситуации.

Мониторинг на нивото на метхемоглобин

След вдишването, крайните съединения на азотния окис, които попадат в системната циркулация са основно метхемоглобин и нитрат. Нитратите основно се екскретират с урината, а метхемоглобинът се редуцира от метхемоглобин-редуктазата. Новородените и малките деца имат понижени нива на MetHb-редуктазна активност в сравнение с възрастните; по тази причина трябва да се проследяват концентрациите на метхемоглобина в кръвта. Нивото на MetHb трябва да се измери в рамките на 1 час от началото на лечението с Neophyr с помощта на анализатор, който разграничава правилно феталния хемоглобин от MetHb. Ако MetHb е > 2,5%, дозата на Neophyr трябва да се намали и трябва да се оцени необходимостта от прилагане на редуциращи средства, като например метиленово синьо. Въпреки че значителни покачвания на нивата на MetHb са редки, ако при първото определяне нивото му е ниско, тогава се препоръчва измерването на MetHb впоследствие да се повтаря на всеки 12-24 часа. При възрастни пациенти, подложени на сърдечна операция, нивото на метхемоглобина трябва да се измери в рамките на един час от началото на лечението с Neophyr. Ако фракцията на метхемоглобина се покачи до ниво, което евентуално би могло да наруши адекватната доставка на кислород, дозата на Neophyr трябва да се намали и може да се обмисли прилагане на редуциращи лекарствени продукти, като например метиленово синьо.

Мониторинг за образуване на NO₂

Азотният двуокис (NO₂) се образува бързо в газови смеси, които съдържат азотен окис и O₂. При реакция с кислорода азотният окис образува азотен двуокис (NO₂) в различни количества в зависимост от концентрациите на NO и O₂. NO₂ представлява токсичен газ, който може да предизвика възпалителна реакция в дихателния тракт; по тази причина е необходимо да се извършва внимателен мониторинг за образуването му. Непосредствено преди започване на лечението на всеки пациент е необходимо да се извършат подходящи процедури за пречистване на системата от NO₂. Концентрацията на NO₂ трябва да се поддържа възможно най-ниска и винаги < 0,5 ppm. Ако NO₂ е > 0,5 ppm, системата за прилагане трябва да бъде проверена за дефекти, анализаторът за NO₂ трябва да се калибрира отново и ако е възможно нивата на Neophyr и/или FiO₂ трябва да се намалят. Ако настъпи неочаквана промяна в концентрацията на Neophyr, системата за прилагане трябва да бъде проверена за неправилно функциониране и анализаторът трябва да бъде калибриран отново. Винаги трябва да се извършва мониторинг на NO₂ по време на лечение: това е единственият начин да се гарантира, че нивата на NO₂ са възможно най-ниски. Апаратът за подаване на NO трябва да бъде оригинално снабден със система за непрекъснат мониторинг на NO₂, или в противен случай е необходим допълнителен уред за непрекъснато измерване на NO₂. За да се намали до минимум продължителността на контакта между NO и въздуха/кислорода и по този начин да се намали до минимум образуването на NO₂, трябва да се приложи следната система от мерки:

- Подаващата NO линия трябва да бъде свързана към инспираторния край, след овлажнителя (където има такъв)
- разстоянието между точката, в която се подава NO, и линията за вземане на газова проба за измерителния уред, трябва да бъде по възможност по-голямо от 60 сантиметра и по-малко от 90 сантиметра. Това разстояние позволява оптимално разреждане на NO, но запазва образуването на NO₂ на минимално ниво, като намалява контактното време между NO и кислорода.

Потенциален риск за кървене и нарушения на хемостазата

Опитите при животни показват, че NO повлиява хемостазата като предизвиква удължаване на времето на кървене. Данните при възрастни хора са противоречиви и при рандомизирани контролирани проучвания при новородени не е наблюдавано повишаване на честотата сериозните свързани с кървене усложнения.

Препоръчва се извършване на мониторинг на времето на кървене по време на прилагане на Neophyr за период над 24 часа при пациенти, които имат количествени отклонения или функционални отклонения на тромбоцитите, дефицит на факторите на кръвосъсирване или които са на антикоагулантно лечение.

Потенциални рискове при едновременна употреба с други вазодилататори, които имат ефект върху цГМФ или цАМФ

Комбинираната употреба с други вазодилататори (напр. силденафил) не е проучена подробно. Наличните данни показват наличие на допълнителни ефекти върху централното кръвообращение, пулмоналното артериално налягане и деснокамерната функция. Комбинирането на инхалаторен азотен окис с други вазодилататори, които действат чрез системите на цГМФ или цАМФ, трябва да се осъществява с повишено внимание.