

## **Cel niniejszych materiałów edukacyjnych (przygotowanych w ramach czynności minimalizujących ryzyko)**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, by fachowy personel opieki zdrowotnej, który może stosować i (lub) przepisywać produkt leczniczy NOXAP® otrzymał niniejszy pakiet edukacyjny.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka mają na celu zapewnienie bezpiecznego oraz skutecznego stosowania produktu NOXAP® i składają się z następujących głównych części:

### **1. Streszczenie charakterystyki produktu oraz ulotka dla pacjenta dotycząca produktu NOXAP®.**

**2. Materiały edukacyjne dla fachowego personelu opieki zdrowotnej** zawierające informacje na temat następujących kluczowych elementów:

- Ryzyka efektu z odbicia i środków ostrożności, które należy podjąć podczas odstawiania leczenia
- Ryzyka nagłego przerwania terapii produktem NOXAP® w razie awarii systemu dostarczania i sposobów zapobiegania tej sytuacji
- Monitorowania poziomu methemoglobiny
- Monitorowania tworzenia NO<sub>2</sub>
- Potencjalnego ryzyka krwawienia i zaburzeń hemostazy
- Potencjalnego ryzyka w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi środkami rozszerzającymi naczynia, które działają na cGMP lub cAMP

## **Wskazania i przeciwwskazania terapeutyczne**

### **Wskazania do stosowania**

Leczenie noworodków w wieku >34 tygodnia ciąży z hipoksyjną niewydolnością oddechową związaną z klinicznymi lub echokardiograficznymi oznakami nadciśnienia płucnego w celu zwiększenia utlenowania krwi (oksygenacji) i ograniczenia konieczności stosowania membranowego natleniania pozaustrojowego (ECMO).

Leczenie śród- i pooperacyjne nadciśnienia płucnego w związku z zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi serca u osób dorosłych, dzieci i noworodków w celu selektywnego obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej, poprawy czynności prawej komory serca oraz utlenowania.

### **Przeciwwskazania**

U noworodków z rozpoznaniem przeciekiem prawo-lewym lub istotnym przeciekiem lewo-prawym.

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym niedoborem reduktazy methemoglobiny (reduktaza MetHb) lub dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Ryzyko efektu z odbicia i środki ostrożności, które należy podjąć podczas odstawiania leczenia**

Odstawienie leczenia należy rozważyć, jeżeli po 30 minutach początkowego leczenia nie ma korzystnego wpływu na docelowe parametry hemodynamiczne oraz utlenowanie.

W takich sytuacjach, po nagłym przerwaniu terapii wdychanym tlenkiem azotu, może wystąpić efekt z odbicia objawiający się działaniami niepożądanymi, takimi jak nadciśnienie płucne oraz hipoksemia. Szybkie reakcje z odbicia są bardzo częste (>1/10) i mogą powodować zapaść krążeniowo-oddechową.

Biorąc pod uwagę wskazanie, z powodu którego podawany jest produkt NOXAP®, podczas odstawiania leczenia należy przestrzegać następujących specjalnych środków ostrożności:

## 1. Odstawianie produktu w przypadku przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN)

Ze względu na ryzyko efektu „z odbicia”, nie wolno nagle przerywać podawania produktu NOXAP®. Leczenie można przerwać dopiero po ustabilizowaniu docelowych parametrów klinicznych w zadowalających granicach lub w przypadku hipoksyjnej niewydolności oddechowej, gdy zapotrzebowanie na wspomaganie oddychania (FiO<sub>2</sub> oraz PEEP) znacząco spadnie, lub po 96 godzinach leczenia.

Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia produktem NOXAP® należy zmniejszyć stężenie wdychanego tlenu azotu do 1 ppm w czasie od 30 minut do jednej godziny.

W przypadkach hipoksyjnej niewydolności oddechowej, gdy utlenowanie jest stabilne podczas podawania produktu NOXAP® w dawce 1 ppm, należy zwiększyć FiO<sub>2</sub> o 10–20%, a następnie leczenie produktem NOXAP® można zakończyć. Pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem jakichkolwiek oznak niedotlenienia i jeżeli natlenienie krwi stężenie spadnie o >20%, leczenie produktem NOXAP® należy wznowić w dawce 5 ppm, a następnie przerwać po kolejnych 12-24 godzinach leczenia, po ocenie poziomu utlenowania. Jeżeli kryteria zakończenia leczenia produktem NOXAP® nie zostaną spełnione po 4 dniach stosowania, należy poddać noworodka ocenie szeroko zakrojonym badaniom diagnostycznym pod kątem możliwych chorób towarzyszących.

## 2. Odstawianie leczenia w przypadku nadciśnienia płucnego związanego z zabiegami chirurgicznymi dotyczącymi serca

Próby odstawienia produktu NOXAP® należy rozpocząć niezwłocznie po ustabilizowaniu parametrów hemodynamicznych, ograniczając jednocześnie wspomaganie oddychania i leczenie inotropowe.

Wycofanie leczenia wdychanym tlenkiem azotu należy przeprowadzać stopniowo, zmniejszając dawkę do 1 ppm w czasie 30 minut przy uważnej obserwacji układowych i ogólnoustrojowych parametrów hemodynamicznych..

Próby odstawienia produktu NOXAP® należy podejmować przynajmniej co 12 godzin, jeżeli parametry hemodynamiczne i utlenowanie krwi są stabilne przy niskiej dawce produktu NOXAP®.

Zbyt gwałtowne odstawienie wdychanego tlenu azotu niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z następczą niestabilnością krążeniową.

### Przewodnik kieszonkowy

Niniejsze materiały edukacyjne nie zawierają wszystkich informacji.

Przed przepisaniem i (lub) zastosowaniem produktu NOXAP®, w celu zapoznania się ze wszystkimi szczegółami, należy przeczytać dołączoną charakterystykę produktu leczniczego.

**tell me more**  
[airproducts.com.pl](http://airproducts.com.pl)

## Ryzyko nagłego przerwania terapii produktem NOXAP® w razie awarii systemu dostarczania i sposoby zapobiegania tej sytuacji

Podawanie produktu NOXAP® musi być monitorowane. W szczególności należy monitorować ciśnienie butli z gazem NOXAP®, aby umożliwić zmianę butli z gazem bez przerywania lub zmiany leczenia.

W celu uniknięcia krytycznej awarii systemu i wynikającego z tego braku dostarczania produktu NOXAP® pacjentowi urządzenie do podawania musi spełniać następujące zalecenia:

1. Mieć certyfikację znakiem CE wykazującą zgodność z dyrektywą 93/42 /EWG.
2. Posiadać rezerwową butlę z gazem, aby w razie potrzeby możliwa była jej wymiana.
3. Być wyposażone w system, który automatycznie przełącza się na pełną butlę, gdy będąca w użyciu jest pusta.
4. Być wyposażone w wyraźnie widoczne zawory ciśnieniowe, dzięki czemu personel kliniczny będzie wiedział, że butla jest pusta.
5. Musi posiadać baterię awaryjną na wypadek odcięcia źródła zasilania.
6. Leczenie produktem NOXAP® musi być możliwe do stosowania przy wentylacji mechanicznej i ręcznej podczas transportu pacjenta w czasie resuscytacji.  
Lekarz musi mieć dostęp do głowy pacjenta, aby w razie potrzeby podać tlenek azotu z awaryjnego źródła..

### Monitorowanie poziomu methemoglobiny

Tworzenie methemoglobiny (MetHb) musi być monitorowane. Rozwój methemoglobinemii jest zależny od dawki i jest ona częstym powikłaniem wdychania NO w wysokich stężeniach. Podwyższone stężenie methemoglobiny obniża zdolność transportu tlenu w krążeniu i powoduje hipoksję tkanek.

Wdychany tlenek azotu jest szybko przekształcany i powoduje tworzenie methemoglobiny i azotanów, które trafiają do krążenia obwodowego. Azotany są wydalane przez nerki, a methemoglobina jest redukowana przez reduktazę methemoglobinową.

W porównaniu z osobami dorosłymi u noworodków aktywność reduktazy MetHb jest niższa, dlatego są one narażone na większe ryzyko wystąpienia methemoglobinemii i wymagają szczególnie uważnego monitorowania stężenia methemoglobiny w surowicy krwi.

Stężenie MetHb musi być mierzone w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia terapii produktem NOXAP® przy użyciu analizatora, który prawidłowo rozróżnia hemoglobinę płodową od MetHb.

Jeżeli stężenie MetHb jest >2,5%, dawkę produktu NOXAP® należy zmniejszyć. Jeżeli stężenie jest >5%, leczenie NOXAP® należy wstrzymać oraz rozważyć konieczność zastosowania redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy.

Chociaż istotny klinicznie wzrost stężenia MetHb występuje rzadko, zaleca się powtarzanie oznaczenia stężenia MetHb co 12–24 godzin, nawet jeśli jej początkowe pomiary wskazują na jej niski poziom..

Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia można leczyć, podając dożylnie witaminę C, błękit metylenowy lub przetaczając krew - zależnie od sytuacji klinicznej.

### Monitorowanie tworzenia się NO<sub>2</sub>

Dwutlenek azotu (NO<sub>2</sub>) powstaje szybko w mieszaninach gazowych, które zawierają tlenek azotu (NO) oraz tlen (O<sub>2</sub>) w ilościach, które zależą od stężenia NO oraz O<sub>2</sub>. Przy zalecanych stężeniach terapeutycznych wdychanego tlenku azotu powstaje on jednak powoli.

Z tego powodu stężenie NO<sub>2</sub> we wdychanej mieszaninie gazów należy stale monitorować.

NO<sub>2</sub> jest gazem toksycznym, który może spowodować reakcję zapalną w drogach oddechowych.

Wdychanie NO<sub>2</sub> w stężeniu 2 ppm zwiększa u ludzi przepuszczalność pęcherzyków płucnych i reaktywność dróg oddechowych. Wysokie stężenie NO<sub>2</sub> może powodować ostre uszkodzenie płuc.

Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać odpowiednie czynności, aby oczyścić system z NO<sub>2</sub>. Stężenie NO<sub>2</sub> musi być utrzymywane na jak najniższym poziomie i zawsze wynosić <0,5 ppm.

Jeżeli stężenie NO<sub>2</sub> wynosi >0,5 ppm, należy skontrolować system dostarczania gazu pod kątem uszkodzeń i ponownie skalibrować analizator NO<sub>2</sub>. Jeśli to możliwe, należy też zmniejszyć stężenie produktu leczniczego NOXAP® i (lub) F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>.

### **Potencjalne ryzyko krwawienia i zaburzeń hemostazy**

Zaleca się monitorowanie czasu krwawienia w czasie podawania produktu NOXAP® przez okres przynajmniej 24 godzin u pacjentów z nieprawidłowościami dotyczącymi liczby lub czynności płytek krwi, niedoborami czynników krzepnięcia lub poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwowemu.

Badania na zwierzętach wykazały, że NO może mieć wpływ na hemostazę przez hamowanie agregacji płytek krwi, powodując wydłużenie czasu krwawienia. Z drugiej strony, dane dotyczące dorosłych ludzi są sprzeczne, jak również w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększenia częstości istotnych powikłań krwotocznych w grupie noworodków. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do powikłań krwotocznych między grupą kontrolną i grupą leczoną wziętym tlenkiem azotu.

### **Potencjalne ryzyka w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi środkami rozszerzającymi naczynia, które działają na cGMP lub cAMP**

Podczas podawania wziętego tlenku azotu w skojarzeniu z innymi środkami rozszerzającymi naczynia, które działają na cGMP lub cAMP zalecana jest ostrożność.

Badania dotyczące podawania produktu NOXAP® w skojarzeniu z innymi środkami rozszerzającymi naczynia (np. sildenafilem) miały ograniczony zakres. Znane dane sugerują działanie addytywne na krążenie płucne, ciśnienie w tętnicy płucnej i czynność prawej komory.

## **NOXAP® — sprężony gaz medyczny**

### **Tlenek azotu**

### **200 ppm oraz 800 ppm mol/mol**

Władze publicznej opieki zdrowotnej ustaliły pewne warunki dotyczące wprowadzania na rynek produktu NOXAP®. Jednym z nich jest dostarczenie fachowemu personelowi opieki zdrowotnej niniejszych informacji, jako jednego z elementów obowiązkowego planu minimalizacji ryzyka oraz jako środka zapewniającego bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu NOXAP®.

