

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Noxap przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

NOXAP jest to gaz medyczny będący mieszaniną gazów zawierającą tlenek azotu w azocie. Tlenek azotu jest naturalnie występującym w organizmie związkiem chemicznym, który powoduje zmniejszenie napięcia mięśni w śródbłonku naczyń krwionośnych. Po zainhalowaniu powoduje ona dylatację (rozszerzenie) naczyń w płucach; pozwala to na łatwiejszy przepływ krwi w płucach, a przez to dostarczanie tlenu do pozostałych części organizmu oraz usuwanie dwutlenku węgla, zmniejszając nadciśnienie płucne. Przyczynia się również do zmniejszenia zapalenia w płucach.

NOXAP jest zalecany w następujących stanach:

1. U noworodków z niedoborem tlenu we krwi (niewydolnością oddechową związaną z niedotlenieniem krwi) związanym z różnymi przyczynami. Dotyka to 1-2 przypadków na 1 000 żywych urodzeń. NOXAP poprawia natlenowanie i zmniejsza potrzebę stosowania krążenia pozaustrojowego.
2. U dzieci i dorosłych pacjentów poddawanych operacji chirurgicznej serca z ostrym wysokim ciśnieniem tętniczym w płucu (nadciśnieniem płucnym). NOXAP obniża wysokie ciśnienie w tętnicach w płucu i zmniejsza ryzyko prawokomorowej niewydolności serca.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Tlenek azotu jest dobrze znanym związkiem chemicznym, w związku z czym zalecenie stosowania NOXAP-u u noworodków z nadciśnieniem płucnym oraz u dorosłych i dzieci poddawanych operacji serca oparto na danych zamieszczonych w opublikowanej literaturze.

Skuteczność inhalowanego tlenu azotu w obniżaniu płucnego oporu naczyniowego i zwiększaniu natlenowania została potwierdzona w próbnym badaniach klinicznych:

- U noworodków z niewydolnością oddechową związaną z niedotlenieniem o różnej etiologii:

W przypadku noworodków z przedtrwałym nadciśnieniem płucnym, inhalacja NO poprawia natlenowanie i zmniejsza ryzyko konieczności natlenowania poprzez błonę pozaustrojową. W meta-analizie zrandomizowanych prób klinicznych obejmujących 548 noworodków bez wrodzonej przepukliny przeponowej z przedtrwałym nadciśnieniem płucnym noworodka, inhalacja NO zmniejszała konieczność ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) (natlenowania poprzez błonę pozaustrojową). Meta-analiza obejmująca 989 noworodków z niewydolnością oddechową związaną z niedotlenieniem wykazała, że inhalacja NO poprawia natlenowanie, w porównaniu do grupy kontrolnej. Częstość przypadków śmierci lub konieczności natlenowania poprzez błonę pozaustrojową (ECMO) została znacząco zmniejszona w wyniku zabiegu z zastosowaniem iNO.

W opublikowanej literaturze wykazano, że leczenie za pomocą NOXAP-u obniża ciśnienie tętniczej w płucach i poprawia czynność serca, gdy lek jest podany podczas lub po operacji serca.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Charakterystyka produktu leczniczego oraz informacje o produkcie zawarte w ulotce dla pacjenta nie zawierają potwierdzonych, znanych danych na temat stosowania NOXAP-u u kobiet ciężarnych i karmiących.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne stwierdzone czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegnięcia
Methemoglobinemia (zaburzenie czerwonych ciałek krwi)	Podniesione stężenie tlenu azotu w krwi może stwarzać ryzyko powstania methemoglobinemii. W takim przypadku może zostać obniżona zdolność krwi do przenoszenia tlenu. U dzieci i innych pacjentów z obniżoną zawartością enzymu zwanego reduktazą methemoglobiny ryzyko to może wzrosnąć. Wytworzenie się methemoglobiny o stężeniu w osoczu >5% przy stężeniu zainhalowanego tlenu azotu wynoszącego <20 ppm jest bardzo rzadkie (<1/10 000).	Produkt musi być podawany wyłącznie przez fachowego pracownika ochrony zdrowia i tylko do ścisłego stosowania szpitalnego. Podczas wziewnego podawania tlenu azotu lekarz powinien bacznie śledzić stężenia methemoglobiny. Gdy zawartości methemoglobiny są wysokie, podawanie tlenu azotu należy zawiesić lub natychmiast zmniejszyć jego dawkę, aby pozwolić na osiągnięcie normalnej zdolności krwi do przenoszenia tlenu.
Toksyczne efekty wynikające z wytworzenia się gazowego dwutlenku azotu (NO ₂)	Znacznie podniesione zawartości NO ₂ przy niskich dawkach terapeutycznych (<20 ppm) inhalowanego NO, jak również udowodniona klinicznie toksyczność NO ₂ jest bardzo rzadkim powikłaniem (<1/10 000).	Produkt musi być podawany wyłącznie przez fachowego pracownika ochrony zdrowia i tylko do ścisłego stosowania szpitalnego. Podczas wziewnego podawania tlenu azotu lekarz powinien bacznie śledzić stężenia NO ₂ .
Niewydolność sercowa, obrzęk płucny	U pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca NOXAP może prowadzić do niewydolności sercowej i obrzęku płucnego.	Podczas wziewnego stosowania tlenu azotu lekarze powinni szczególnie starannie dopilnować pacjentów z dysfunkcją lewej komory i złożonymi wadami serca.
Reakcje z odbicia (nadciśnienia płucnego) po nagłym odstawieniu produktu	Nagłe przerwanie terapii wziewnej tlenkiem azotu prowadzi bardzo często (>1/10) do gwałtownych reakcji nawrotu, objawiających się nasilonym skurczem naczyń płucnych.	Produkt musi być podawany wyłącznie przez fachowego pracownika ochrony zdrowia i tylko do ścisłego stosowania szpitalnego. Terapii za pomocą NOXAP-u nie należy gwałtownie przerywać, lecz powoli zmniejszać dawkę, pozwalając płucom dostosować się do normalnego stężenia tlenu w powietrzu.

Istotne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dlaczego uznaje się to za potencjalne ryzyko)
Wydłużony czas krwawienia	W badaniu przedklinicznym wykazano, że wdychany tlenek azotu wydłuża czas krwawienia. Jednakże, w kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupą kontrolną a grupą terapeutyczną pod względem powikłań krwotocznych.
Zagrażająca życiu pacjenta awaria układu podającego	NOXAP jest podawany drogą wziewną, która opiera się na układzie dostarczającym do płuc tlenek azotu o określonym stężeniu uzyskiwanym przez rozcieńczenie NOXAP-u w mieszaninie tlenu w powietrzu. Produkt musi być podawany wyłącznie przez fachowego pracownika ochrony zdrowia i tylko do ścisłego stosowania szpitalnego. Lekarze muszą ustalić dawkę i czas trwania terapii NOXAP-em. Jeśli pacjenci otrzymają dawkę NOXAP-u większą od zalecanej, układ podający włącza system ostrzegawczy, a wówczas lekarze powinni zmniejszyć lub zatrzymać podawanie NOXAP-u, a następnie ustalić najbardziej odpowiednią terapię, jaka ma być stosowana.

Brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Łączne stosowanie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia	Istnieją doniesienia o efektach synergicznych wraz z podawaniem prostacykliny i inhibitorów fosfodiesterazy, bez zwiększania negatywnych efektów. Tlenek azotu stosowano drogą wziewną wspólnie z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą i środkami powierzchniowo czynnymi, przy czym nie obserwowano interakcji pomiędzy lekami. Lekarz powinien zdecydować, czy NOXAP może być stosowany z innymi lekami i uważnie obserwować leki, które pacjenci przyjmują lub niedawno przyjęli.
Stosowanie w czasie ciąży i laktacji	NOXAP nie powinien być stosowany w czasie ciąży, o ile stan kliniczny kobiety nie wymaga leczenia tym lekiem. Można spodziewać się szkodliwych efektów, jako że methemoglobinę uważa się za szkodliwą dla płodu, a tlenek azotu wykazuje potencjał genotoksyczny wywołując zmiany strukturalne w DNA. Podczas kuracji NOXAP-em należy przerwać karmienie piersią.
Stosowanie u noworodków o wieku ciążowym < 34 tygodni w przypadku PPHN (niewydolności oddechowej związanej z niedotlenieniem)	Istnieje potencjalny problem retinopatii wcześniaczej (retinopathy of prematurity- ROP) u noworodków o wieku ciążowym < 34 tygodni wywoływanej przez iNO, lecz ta zależność pomiędzy ROP a iNO opiera się na ograniczonych danych i nie została jeszcze ostatecznie potwierdzona.

V.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które podaje lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia szczegółowe informacje na temat sposobu stosowania leku oraz zagrożeń i zaleceń dotyczących ich ograniczania. Skróconą wersję ChPL napisaną w przystępnym języku dostarczana jest w formie ulotki do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach znane są pod nazwą rutynowych środków ograniczania ryzyka.

Opisywany lek ma dodatkowe środki ograniczania ryzyka.

Firma zapewnia, że przy wprowadzaniu nowego wskazania, pracownikom służby zdrowia, którzy mogą stosować i/lub przepisywać NOXAP w ramach około- i pooperacyjnego leczenia nadciśnienia płucnego u dorosłych i dzieci w związku z operacją serca, dostarczony zostanie pakiet edukacyjny.

W tym materiale edukacyjnym podane zostaną informacje dotyczące ustalonych i potencjalnych zagrożeń oraz brakujące dane związane ze stosowaniem tlenu azotu.

Kwestie bezpieczeństwa w kategoriach ogólnych (medycznych)

Środki ograniczania ryzyka: Pakiet edukacyjny dla pracowników ochrony zdrowia
--

Cel i uzasadnienie

Zapewnienie, że osoby zalecające tlenek azotu będą świadome istotnych zagrożeń występujących podczas jego podawania. Istotne jest, aby nie tylko w sposób bierny zamieszczać to ostrzeżenie na etykietach, lecz również zapewnić czynne interwencje. Interwencje te będą organizowane w taki sposób, aby nowi użytkownicy byli poprowadzeni przez cały proces nauki. Celem pakietu edukacyjnego jest poinformowanie nowych użytkowników o zagrożeniach związanych z terapią oraz tych pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia tych powikłań. Zapewnienie, że pacjenci będą odpowiednio kontrolowani pod kątem rozpoznawania negatywnych reakcji i zapobiegania im.
--

Podsumowujący opis dodatkowych środków ograniczania ryzyka.
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Przed wprowadzeniem nowego zalecenia dotyczącego produktu w każdym państwie członkowskim, firma zobowiązuje się do uzgodnienia treści i formy materiału edukacyjnego z właściwym krajowym organem.- Firma zapewnia, że przy wprowadzaniu nowego zalecenia pracownikom ochrony zdrowia, od których oczekuje się stosowania i/lub przepisywania NOXAP-u w ramach leczenia około- i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i dzieci w związku z operacją serca, zostanie dostarczony "Pakiet edukacyjny".- Pakiet edukacyjny będzie zawierał:<ul style="list-style-type: none">☐ charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta dotyczącą produktu NOXAP.☐ Materiał edukacyjny dla pracowników ochrony zdrowia.- Materiał edukacyjny powinien mieć formę poradnika formatu kieszonkowego, zawierającego informacje na temat podstawowych elementów:<ul style="list-style-type: none">☐ Ryzyka efektu nawrotu oraz środków zaradczych, jakie należy podjąć podczas przerywania terapii.☐ Ryzyka nagłego przerwania terapii w razie zagrażającej życiu pacjenta awarii układu podającego oraz sposobu zapobiegania mu.☐ Kontrolowania poziomu methemoglobiny.☐ Kontrolowania tworzenia się NO₂.☐ Potencjalne ryzyko zaburzeń związanych z krwawieniem i hemostazą.☐ Potencjalne zagrożenia w przypadku stosowania leku wraz z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, które działają na cGMP lub cAMP. |
|--|

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Kwestie związane z bezpieczeństwem	Uwaga
03	7 października 2014 r.	Toksyczność środka terapeutycznego	Ta kwestia bezpieczeństwa pozostaje jako zidentyfikowane ryzyko, lecz obecnie jest ustalone, że toksyczność jest spowodowana tworzeniem się NO ₂
		Niewydolność sercowa i obrzęk płucny	Ta kwestia bezpieczeństwa została uznana za "zidentyfikowane ryzyko", a nie potencjalne ryzyko
		Reakcje z odbicia (nadciśnienia płucnego) po nagłym odstawieniu terapii	Ta kwestia bezpieczeństwa została ujęta jako zidentyfikowane ryzyko
		Zagrażająca życiu pacjenta awaria układu podającego	Ta kwestia bezpieczeństwa została ujęta jako potencjalne ryzyko
		Połączone stosowanie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia	Ta kwestia bezpieczeństwa została ujęta jako brakująca informacja
		Stosowanie w czasie ciąży i laktacji	Ta kwestia bezpieczeństwa została ujęta jako brakująca informacja
		Stosowanie u noworodków o wieku ciążowym < 34 tygodni w przypadku PPHN (niewydolności oddechowej związanej z niedotlenieniem)	Ta kwestia bezpieczeństwa została ujęta jako brakująca informacja