

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tlenek azotu Messer 800 ppm (V/V) gaz medyczny sprężony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tlenek azotu (NO) 800 ppm (V/V).

Dwulitrowa butla napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 200 barów daje 381 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięcilitrowa butla napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 200 barów daje 1 903 litry gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dwudziestolitrowa butla napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 200 barów daje 3 806 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny, sprężony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer, łącznie ze wspomaganiami oddychania i innymi odpowiednimi substancjami czynnymi, jest wskazany:

- w leczeniu noworodków urodzonych ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksyjną niewydolnością oddechową, związaną z potwierdzonym klinicznie lub echokardiograficznie nadciśnieniem płucnym, w celu poprawy utlenowania i minimalizacji potrzeby zastosowania pozaustrojowej wymiany gazowej (ECMO).
- jako element leczenia okołoperacyjnego i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku od 0 do 17 lat w połączeniu z chirurgią serca, w celu wybiórczego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawy czynności prawej komory serca oraz utlenowania krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)

Leczenie tlenkiem azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie intensywnej terapii medycznej noworodków. Stosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do oddziałów neonatologicznych, których personel posiada odpowiednie przeszkolenie w zakresie stosowania zestawów do wziewnego podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem neonatologa.

Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy stosować u noworodków, których przewidywany czas wentylacji mechanicznej przekroczy 24 godziny. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy stosować wyłącznie po optymalizacji wspomaganiami oddechowymi. Oznacza to optymalizację objętości oddechowej/ciśnienia oddechowego i rekrutacji pęcherzyków płucnych (surfaktant, wentylacja wysoką częstotliwością i dodatnie ciśnienie w końcowej fazie wydechu).

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii chorych leczonych w oddziałach kardio- i torakochirurgicznych. Zalecenia powinny zostać ograniczone do tych oddziałów kardio- i torakochirurgii, które posiadają personel odpowiednio przeszkolony w zakresie obsługi systemu podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza specjalisty anestezjologii i intensywnej terapii.

Dawkowanie

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Tlenek azotu Messer wynosi 20 ppm (części na milion) i nie należy podawać większej dawki. W głównych badaniach klinicznych dawka początkowa wynosiła 20 ppm. Rozpoczynając możliwie jak najwcześniej, w ciągu pierwszych 4-24 godzin leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, że w przypadku zastosowania mniejszej dawki utlenowanie krwi tętniczej jest odpowiednie. Leczenie tlenkiem azotu stosowanym wziewnie należy kontynuować z wykorzystaniem dawki 5 ppm, do uzyskania takiej poprawy utlenowania u noworodka, że FiO_2 (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej) będzie wynosić $< 0,60$.

Leczenie można kontynuować do 96 godzin lub do czasu, kiedy przyczyna powodująca niedotlenienie zostanie usunięta, a nowo narodzone dziecko będzie gotowe do odstawienia leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Tlenek azotu Messer. Czas trwania leczenia może być różny, ale zwykle trwa ono krócej niż 4 dni. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie tlenkiem azotu podawanym wziewnie, patrz punkt 4.4.

Odstawienie leku

Próby odstawienia produktu leczniczego Tlenek azotu Messer należy podejmować, po znaczącym zmniejszeniu wspomagania funkcji oddechowych lub po 96 godzinach leczenia. Po podjęciu decyzji o przerwaniu terapii wziewnej tlenkiem azotu, dawkę należy zmniejszyć do 1 ppm na okres 30 minut do jednej godziny. Jeśli utlenowanie nie zmienia się podczas stosowania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer w dawce 1 ppm, należy zwiększyć FiO_2 o 10% i przerwać podawanie produktu leczniczego Tlenek azotu Messer. Nadal prowadzić ściśle monitorowanie parametrów oddechowych noworodka w celu eliminacji objawów niedotlenienia. Jeżeli utlenowanie obniży się o $> 20\%$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Tlenek azotu Messer w dawce 5 ppm. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Tlenek azotu Messer należy rozważyć ponownie po okresie 12 do 24 godzin. Dzieci, u których przerwanie podawania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer nie jest możliwe po czterech dniach, należy poddać szczegółowym badaniom diagnostycznym w celu wykrycia innych schorzeń.

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy stosować wyłącznie po optymalizacji leczenia zachowawczego. W badaniach klinicznych tlenek azotu stosowano, jako dodatek do standardowych metod leczenia w warunkach okołoperacyjnych, w tym z wykorzystaniem produktów o działaniu inotropowym i wazoaktywnym. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer należy podawać przy ścisłej obserwacji hemodynamiki i oksygenacji krwi.

Noworodki, niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież w wieku od 0 do 17 lat

Dawka początkowa wziewnego tlenu azotu wynosi 10 ppm. Dawka może zostać zwiększona do 20 ppm, jeżeli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających skutków klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz oksygenacja krwi tętniczej pozostaną prawidłowe.

Istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające stosowanie sugerowanej dawki u dzieci w przedziale wiekowym od 12 do 17 lat.

Dorośli

Dawka początkowa tlenu azotu podawanego wziewnie wynosi 20 ppm (części na milion) wdychanego gazu. Dawkę można zwiększyć do 40 ppm, jeżeli dawka początkowa nie wywołała wystarczającego działania klinicznego. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i następnie starać się ją zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, utrzymywania się prawidłowego ciśnienia w tętnicy płucnej i prawidłowej oksygenacji krwi tętniczej.

Efekty działania tlenu azotu podawanego drogą wziewną są szybkie. Zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawa oksygenacji następują w ciągu 5 do 20 minut. Jeśli działanie jest niewystarczające, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach.

Należy rozważyć przerwanie podawania produktu, jeżeli po 30 minutach od rozpoczęcia terapii nie wystąpią korzystne efekty fizjologiczne.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym momencie w okresie okołoperacyjnym w celu obniżenia ciśnienia płucnego. W badaniach klinicznych leczenie było często rozpoczynane przed odłączeniem krążenia pozaustrojowego. Tlenek azotu podawano wziewnie przez okres do 7 dni w warunkach okołoperacyjnych, ale zazwyczaj czas leczenia wynosił 24-48 godzin.

Odstawianie leku

Próby odstawienia produktu leczniczego Tlenek azotu Messer należy podjąć natychmiast po stabilizacji hemodynamicznej, z jednoczesną zmianą parametrów wentylacji mechanicznej oraz zmniejszaniem dawek leków inotropowych. Przerwanie leczenia z wykorzystaniem tlenu azotu podawanego wziewnie należy przeprowadzać stopniowo. Dawkę stopniowo zmniejszać do 1 ppm na okres 30 minut, przy ścisłej obserwacji ciśnienia obwodowego i centralnego, a następnie należy odstawić produkt leczniczy. Jeżeli stan pacjenta jest stabilny przy małej dawce produktu leczniczego Tlenek azotu Messer próby odstawienia należy ponawiać nie rzadziej, niż co 12 godzin.

Zbyt gwałtowne odstawienie tlenu azotu podawanego wziewnie niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej i w następstwie niestabilność układu krążenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tlenek azotu Messer u wcześniaków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe.

Tlenek azotu podaje się pacjentowi w trakcie wentylacji mechanicznej z mieszaniną tlenu i powietrza, z wykorzystaniem zestawu do wziewnego podawania tlenu azotu (posiadającego certyfikat CE). Przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie wprowadzenia parametrów należy upewnić się, że ustawienie urządzenia jest zgodne ze stężeniem gazu w butli.

Zestaw inhalacyjny musi zapewniać stałe stężenie wdychanego produktu leczniczego Tlenek azotu Messer, niezależnie od ustawień wentylacji mechanicznej dokonanych w respiratorze. W przypadku respiratora noworodkowego o stałym przepływie, można osiągnąć ten cel podając produkt leczniczy Tlenek azotu Messer o niewielkim natężeniu przepływu do części wdechowej układu respiratora. Wentylacja z przerywanym przepływem mieszaniny oddechowej stosowana u noworodków może wiązać się z występowaniem gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu. Zestaw do podawania tlenu azotu przy wentylacji z przepływem przerywanym powinien być skonstruowany tak, aby zapobiegać gwałtownym skokom stężenia tlenu azotu.

Stężenie wdychanego produktu leczniczego Tlenek azotu Messer musi być mierzone w trybie ciągłym w układzie wdechowym respiratora, w niewielkiej odległości od ciała pacjenta. W tym samym punkcie musi być również prowadzony pomiar stężenia dwutlenku azotu (NO₂) oraz FiO₂,

z wykorzystaniem skalibrowanej aparatury monitorującej, posiadającej certyfikat CE. Z uwagi na bezpieczeństwo pacjenta dla produktu leczniczego Tlenek azotu Messer powinien zostać ustawiony system alarmowy (± 2 ppm od zalecanej dawki), NO_2 (1 ppm) oraz FiO_2 ($\pm 0,05$). Ciśnienie w butli zawierającej produkt leczniczy Tlenek azotu Messer musi być podane na wyświetlaczu, aby umożliwić wymianę butli z gazem w odpowiednim momencie, bez przerywania leczenia. Zapasowe butle gazu muszą być dostępne, aby umożliwić wymianę butli z gazem w odpowiednim momencie. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer musi być dostępny do wykorzystania z użyciem ręcznej wentylacji, m.in. podczas procedur odsysania, transportu pacjenta i resuscytacji.

Należy zapewnić rezerwowy system zasilania akumulatorowego oraz rezerwowy zestaw do podawania tlenu azotu na wypadek awarii urządzenia lub braku zasilania sieciowego. Aparatura monitorująca powinna być zasilana niezależnie od systemu do podawania produktu leczniczego.

Zgodnie z prawem pracy, maksymalna średnia ekspozycja pracowników na tlenek azotu wynosi w większości krajów 25 ppm w ciągu 8 godzin (30 mg/m^3), a dla NO_2 2 do 3 ppm (4 do 6 mg/m^3).

Szkolenie personelu w zakresie podawania leku

Szkolenie personelu szpitala obejmuje następujące główne elementy:

Właściwe ustawienie i podłączenie urządzenia

- Podłączenie do butli z gazem i do obwodu oddechowego wentylowanego pacjenta

Obsługa

- Przed użyciem sprawdzić listę kontrolną (czynności wymagane bezpośrednio przed podłączeniem pacjenta, w celu sprawdzenia czy urządzenie działa właściwie i czy NO_2 został całkowicie usunięty z instalacji).
- Nastawić właściwe stężenie tlenu azotu do podawania wziewnego.
- Nastawić górne i dolne wartości graniczne alarmu dla systemu monitorowania stężenia NO , NO_2 i O_2 .
- Sprawdzić działanie rezerwowego zestawu do ręcznego podawania produktu.
- Sprawdzić procedurę prawidłowej wymiany butli z gazem i opróżniania instalacji z gazów.
- Sprawdzić funkcjonowanie alarmów.
- Przeprowadzić kalibrację systemu monitorowania stężenia NO , NO_2 i O_2 .
- Raz w miesiącu przeprowadzić procedurę sprawdzenia prawidłowego działania urządzenia.

Monitorowanie powstawania methemoglobiny (MetHb)

Aktywność reduktazy methemoglobiny jest niższa u nowo narodzonych dzieci i niemowląt, w porównaniu z dorosłymi. Pomiar stężenia methemoglobiny należy przeprowadzić w ciągu godziny od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Tlenek azotu Messer, stosując w tym celu analizator, który potrafi skutecznie odróżnić methemoglobinę od hemoglobiny płodowej. Jeżeli stężenie methemoglobiny wynosi $> 2,5\%$, dawkę produktu leczniczego Tlenek azotu Messer należy zmniejszyć oraz należy rozważyć zastosowanie produktów leczniczych o działaniu redukującym, takich jak błękit metylenowy. Rzadko się zdarza, aby stężenie methemoglobiny uległo znacznemu zwiększeniu, jeżeli początkowo jest ono małe, to jednak dla pewności zaleca się przeprowadzanie pomiaru stężenia methemoglobiny codziennie lub co dwa dni.

U osób dorosłych przechodzących operację serca pomiar stężenia methemoglobiny należy przeprowadzić w ciągu godziny od rozpoczęcia leczenia tlenkiem azotu z wykorzystaniem produktu Tlenek azotu Messer. Jeśli frakcja methemoglobiny wzrośnie do poziomu, który potencjalnie wywiera niekorzystny wpływ na odpowiednią dystrybucję tlenu, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Tlenek azotu Messer oraz rozważyć zastosowanie produktów leczniczych o działaniu redukującym, takich jak błękit metylenowy.

Monitorowanie powstawania dwutlenku azotu (NO₂)

U każdego pacjenta bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego, wymagane jest przeprowadzenie odpowiedniej procedury pozwalającej na opróżnienie instalacji z NO₂. Stężenie NO₂ należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie, nie wyższym niż 0,5 ppm. Jeżeli stężenie NO₂ będzie większe niż 0,5 ppm, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo, ponownie wykalibrować analizator NO₂, oraz w miarę możliwości zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Tlenek azotu Messer i (lub) FiO₂. Jeżeli stężenie produktu leczniczego Tlenek azotu Messer ulegnie niespodziewanej zmianie, należy sprawdzić, czy system podawania działa prawidłowo oraz ponownie wykalibrować analizator.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nowo narodzone dzieci z przeciekiem prawo-lewym lub znaczącym przeciekiem lewo- prawym krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewłaściwa odpowiedź

Jeżeli odpowiedź kliniczna uznana zostanie za nieodpowiednią po 4-6 godzinach od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer, należy wziąć pod uwagę zagadnienia opisane poniżej.

W przypadku pacjentów przenoszonych do innego szpitala należy zapewnić dostępność tlenu azotu podczas transportu, aby zapobiec pogorszeniu się stanu pacjenta w związku z nagłym przerwaniem podawania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer. W razie stałego pogarszania się stanu pacjenta lub braku poprawy (zgodnie z ustalonymi na miejscu kryteriami), należy rozważyć zastosowanie środków ratowniczych, takich jak pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) (jeżeli jest dostępna).

Specjalne grupy pacjentów

Badania kliniczne nie wykazały skuteczności stosowania tlenu azotu podawanego wziewnie u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

Leczenie tlenkiem azotu podawanym wziewnie może zaostrzyć niewydolność serca w przypadku przecieku lewo-prawego. Związane jest to z niepożądanym rozszerzeniem naczyń w płucach przez tlenek azotu podawany wziewnie, czego konsekwencją jest dalsze zwiększenie istniejącej hiperperfuzji płucnej. Może to wywołać niewydolność rzutu lub niewydolność wsteczną. Zaleca się zatem, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne w celu określenia parametrów hemodynamicznych. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tlenu azotu podawanego wziewnie u pacjentów ze złożonymi wadami serca, u których wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej ma znaczenie dla stabilności parametrów krążenia.

Należy również zachować ostrożność przy stosowaniu tlenu azotu podawanego wziewnie u pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory oraz z wyjściowo podwyższonym ciśnieniem zaklinowania (PCWP), ponieważ mogą być oni bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia niewydolności serca (np. obrzęku płuc).

Przerwanie leczenia

Leczenia produktem leczniczym Tlenek azotu Messer nie należy nagle przerywać, gdyż może to prowadzić do wzrostu ciśnienia w tętnicach płucnych i (lub) pogorszenia się utlenowania krwi (PaO₂). Pogorszenie się utlenowania krwi i wzrost ciśnienia w tętnicach płucnych mogą również wystąpić u

nowo narodzonych dzieci, u których nie obserwuje się odpowiedzi na produkt leczniczy Tlenek azotu Messer. Odstawianie tlenu azotu podawanego wziewnie należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności. W przypadku pacjentów przenoszonych do innych placówek w związku z dodatkowym leczeniem, u których konieczna jest kontynuacja leczenia, należy zapewnić terapię tlenkiem azotu w postaci wziewnej podczas transportu. Lekarz powinien mieć dostęp do zapasowego zestawu inhalacyjnego do podawania tlenu azotu przy łóżku pacjenta.

Powstawanie methemoglobiny

Duża część tlenu azotu podawanego wziewnie ulega wchłonięciu. Główne końcowe produkty metabolizmu tlenu azotu, które pojawiają się w krążeniu obwodowym, to methemoglobina i azotan. Należy monitorować stężenie methemoglobiny we krwi, patrz punkt 4.2.

Powstawanie dwutlenku azotu (NO₂)

Dwutlenek azotu powstaje w krótkim czasie w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i tlen. Tlenek azotu może w ten sposób powodować stan zapalny i uszkodzenia w obrębie dróg oddechowych. Jeżeli stężenie NO₂ przekracza 0,5 ppm, dawkę tlenu azotu należy zmniejszyć.

Wpływ na płytki krwi

Badania na zwierzętach wykazały, że tlenek azotu może zaburzać hemostazę, czego wynikiem może być wydłużenie czasu krzepnięcia. Dane dotyczące osób dorosłych są sprzeczne, a w kontrolowanych, randomizowanych badaniach nie zaobserwowano powikłań związanych z krwawieniem u nowo narodzonych dzieci z hipoksyjną niewydolnością oddechową, urodzonych o czasie lub prawie o czasie.

Zaleca się regularne monitorowanie hemostazy i czasu krzepnięcia podczas podawania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer przez okres czasu dłuższy niż 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności lub liczebności płytek krwi, niskim stężeniem czynnika krzepnięcia oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie istniejących danych, nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu hipoksyjnej niewydolności oddechowej. Produkt leczniczy Tlenek azotu Messer może mieć dodatkowy wpływ na ryzyko występowania methemoglobinemii podczas podawania z substancjami będącymi donorami tlenu azotu, takimi jak nitroprusydek sodowy i nitrogliceryna. Tlenek azotu podawany wziewnie stosowano bezpiecznie w połączeniu z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą, steroidami, surfaktantem oraz wentylacją o wysokiej częstotliwości.

Nie przeprowadzono obszernych badań dotyczących skojarzonego stosowania z innymi lekami rozszerzającymi naczynia (np. syldenafilem). Dostępne dane sugerują addytywny wpływ na krążenie centralne, ciśnienie w tętnicy płucnej oraz pracę prawej komory serca. Należy zachować ostrożność podczas podawania tlenu azotu wziewnie jednocześnie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, działającymi za pośrednictwem układów cGMP lub cAMP.

Przy równoczesnym podawaniu tlenu azotu oraz substancji o znanej zdolności do zwiększania stężenia methemoglobiny (np. azotany alkilowe i sulfonamidy) występuje zwiększone ryzyko tworzenia się methemoglobiny. Należy w związku z tym zachować ostrożność przy podawaniu substancji, o których wiadomo, że zwiększają stężenie methemoglobiny, podczas leczenia tlenkiem azotu podawanym wziewnie. Prylokaina podana doustnie, pozajelitowo lub miejscowo może powodować wystąpienie methemoglobinemii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer i produktów leczniczych zawierających prylokainę.

W obecności tlenu, tlenek azotu ulega szybkiemu utlenianiu tworząc pochodne wykazujące działanie toksyczne na nabłonek oskrzeli i błonę pęcherzykowo-włośniczkową. Dwutlenek azotu (NO₂) jest głównym produktem reakcji i może powodować stan zapalny i uszkodzenia w obrębie dróg oddechowych. Dostępne są również dane z doświadczeń na zwierzętach, które sugerują zwiększoną podatność na zakażenia dróg oddechowych po ekspozycji na małe stężenia NO₂. Podczas leczenia tlenkiem azotu stężenie NO₂ powinno być mniejsze niż 0,5 ppm przy dawce NO < 20 ppm. Jeżeli stężenie NO₂ w którymkolwiek momencie jest większe niż 1 ppm, dawkę tlenu azotu należy natychmiast zmniejszyć. Informacje o monitorowaniu NO₂, patrz punkt 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tlenu azotu u kobiet w okresie ciąży. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Laktacja

Nie wiadomo, czy tlenek azotu przenika do mleka ludzkiego.

Produktu Tlenek azotu Messer nie stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nagle przerwanie podawania wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do nawrotu schorzenia, zmniejszenia utlenowania oraz wzrostu ciśnienia centralnego i dalszego zmniejszenia ogólnoustrojowego ciśnienia krwi. Nawrót schorzenia to najczęstsza reakcja niepożądana związana z klinicznym stosowaniem tlenu azotu podawanego drogą wziewną. Nawrót schorzenia może wystąpić zarówno na początku, jak i pod koniec okresu leczenia.

W pojedynczym badaniu klinicznym (NINOS), grupy leczone były podobne pod względem częstości występowania i nasilenia krwotoków śródczaszkowych, krwotoków stopnia IV, leukomalacji okołokomorowej, zawałów krwotocznych, napadów padaczkowych wymagających leków przeciwdrgawkowych, krwotoków płucnych lub żołądkowo-jelitowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zgłaszano podczas stosowania wziewnego tlenu azotu. Dane pochodzą z badania CINGRI przeprowadzonego na 212 noworodkach lub z badań dotyczących podawania produktu leczniczego noworodkom (w wieku ≤1 miesiąca) po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

Bardzo często	(≥1/10)
Często	(≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często	(≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko	(≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko	(<1/10 000)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ^a	-	Methemoglobinemia ^a	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	-	Ból głowy ^c Zawroty głowy ^c
Zaburzenia serca	-	-	-	-	-	Bradykardia ^b (po nagłym przerwaniu leczenia)
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie a,b,d	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Niedodma ^a	-	-	-	Hipoksja ^{b,d} Duszność ^c Dyskomfort w klatce piersiowej ^c Suchość w gardle ^c

^a Rozpoznane w czasie badań klinicznych.

^b Rozpoznane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^c Rozpoznane po wprowadzeniu produktu do obrotu u pracowników służby zdrowia po przypadkowej ekspozycji.

^d Dane uzyskane na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu, działania związane z gwałtownym przerwaniem podawania produktu leczniczego i (lub) awarią systemu podawania. Opisywano gwałtowne reakcje nawrotowe, takie jak nasilone zwężenie naczyń krwionośnych płuc i hipoksja po nagłym przerwaniu leczenia tlenkiem azotu podawanym wziewnie, prowadzące do zapaści sercowo-naczyniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie tlenkiem azotu podawanym wziewnie może spowodować zwiększenie stężenia methemoglobiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Tlenek azotu Messer przejawia się zwiększeniem stężenia methemoglobiny i NO₂. Zwiększone stężenie NO₂ może spowodować ostre uszkodzenie płuc. Zwiększone stężenie methemoglobiny zmniejsza zdolność dystrybucji tlenu przez układ krążenia.

Leczenie

W badaniach klinicznych stężenie $\text{NO}_2 > 3$ ppm lub stężenie methemoglobiny $> 7\%$ leczono zmniejszając dawkę lub odstawiając tlenek azotu podawany wziewnie.

Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii, można leczyć podając dożylnie witaminę C lub błękit metylowy lub przetaczając krew – w zależności od sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX01.

Mechanizm działania

Tlenek azotu jest związkiem wytwarzanym przez wiele komórek w organizmie. Rozluźnia mięśnie gładkie naczyń wiążąc się z cząsteczką hemu będącą częścią cytozolowej cykazy guanylanowej, pobudzając cyklazę guanylanową i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie $3', 5'$ - cyklicznego monofosforanu guanozyny, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń. Podawany wziewnie tlenek azotu selektywnie rozszerza naczynia krwionośne w płucach.

Działanie farmakodynamiczne

Tlenek azotu podawany wziewnie wydaje się zwiększać ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) poprzez rozszerzanie naczyń płucnych w lepiej wentylowanych obszarach płuc, powodując przemieszczenie przepływu krwi z obszarów o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (V/Q) do obszarów o normalnym współczynniku V/Q.

Samoistne nadciśnienie płucne u noworodka występuje jako pierwotna wada rozwojowa lub jako stan wtórny wywołany innymi chorobami, takimi jak zespół aspiracji smółki (MAS), zapalenie płuc, posocznica, choroba błon szklistych, wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) oraz niedorozwój płuc. W tych stanach chorobowych opór w naczyniach płucnych jest duży, czego wynikiem jest hipoksemia, jako wtórny skutek prawo-lewego przecieku krwi przez drożny przewód tętniczy i otwór owalny serca. U nowo narodzonych dzieci z samoistnym nadciśnieniem płucnym, tlenek azotu podawany wziewnie może poprawiać utlenowanie, czego wskaźnikiem jest znaczny wzrost wartości PaO_2 .

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność leczenia tlenkiem azotu podawanym wziewnie zbadano u noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową o różnej etiologii.

W badaniu NINOS, 235 nowo narodzonych dzieci z hipoksyjną niewydolnością oddechową randomizowano do grup otrzymujących 100% O_2 łącznie z tlenkiem azotu ($n=114$) lub bez tlenu azotu ($n=121$). Tlenek azotu był podawany w większości przypadków w stężeniu początkowym 20 ppm, w miarę możliwości zmniejszonym, z medianą czasu podawania wynoszącą 40 godzin. Celem tego randomizowanego, kontrolowanego z wykorzystaniem placebo badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą było ustalenie, czy podawany wziewnie tlenek azotu zmniejsza częstość zgonów i (lub) konieczność zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). W przypadku nowo narodzonych dzieci, u których nie wystąpiła pełna odpowiedź na leczenie w dawce 20 ppm, ocenie poddawano odpowiedź kliniczną przy podawaniu tlenu azotu lub gazu kontrolnego w dawce 80 ppm. Analiza prospektywnie ustalonego pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli łącznej częstości zgonów i (lub) zastosowania ECMO, wykazała istotną korzyść dla grupy leczonej, wynikającą ze stosowania tlenu azotu (46% vs. 64%, $p = 0,006$). Ponadto, analiza danych wykazała brak dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania tlenu azotu w wyższej dawce. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu grupach z podobną częstością. Wyniki badań kontrolnych

przeprowadzonych u dzieci w wieku od 18 do 24 miesięcy, w zakresie czynności umysłowych, motorycznych, audiologicznych i neurologicznych, w obu grupach przedstawiały się podobnie.

W badaniu CINRGI, 186 nowo narodzonych dzieci (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową i bez hipoplazji randomizowano do grupy otrzymującej tlenek azotu (n = 97) lub azot (placebo; n = 89) w początkowej dawce 20 ppm zmniejszonej do 5 ppm w czasie od 4 do 24 godzin, z medianą czasu podawania wynoszącą 44 godziny. Prospektywnie ustalonym pierwszorzędnym punktem końcowym było zastosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). W grupie otrzymującej tlenek azotu znacznie mniejsza liczba nowo narodzonych dzieci wymagała zastosowania ECMO w porównaniu do grupy kontrolnej (31% vs. 57%, $p < 0,001$). W grupie otrzymującej tlenek azotu utlenowanie, ustalone z wykorzystaniem wskaźników takich jak PaO₂, OI (wskaźnik utlenowania) oraz gradient pęcherzykowo-tętniczy, były znacznie lepsze ($p < 0,001$ dla wszystkich parametrów). Dwóch (2%) spośród 97 pacjentów leczonych tlenkiem azotu zostało wyłączonych z badania ze względu na stężenie methemoglobiny $> 4\%$. Częstość występowania i liczba zdarzeń niepożądanych były podobne w obu badanych grupach.

U pacjentów poddawanych operacji serca często obserwowany jest wzrost ciśnienia w tętnicach płucnych w wyniku zwężenia naczyń płucnych. Wykazano, że tlenek azotu podawany wziewnie selektywnie zmniejsza płucny opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicach płucnych. Może to zwiększać frakcję wyrzutową prawej komory serca, w efekcie prowadząc do poprawy krążenia krwi i oksygenacji w krążeniu płucnym.

W badaniu INOT27, 795 wcześniaków (wiek ciążowy < 29 tygodni) z hipoksyjną niewydolnością oddechową randomizowano do grupy otrzymującej tlenek azotu (n = 395) w dawce 5 ppm lub azot (placebo, n = 400), rozpoczynając leczenie w pierwszych 24 godzinach życia i kontynuując przez przynajmniej 7, ale nie dłużej niż 21 dni. Główny rezultat, na który składały się punkty końcowe w zakresie skuteczności w postaci zgonu lub wystąpienia choroby płuc w 36 tygodniu ciąży nie był znacząco różny pomiędzy grupami, nawet po zastosowaniu wieku ciążowego, jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,40$) lub urodzeniowej masy ciała jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,41$). Całkowita częstość występowania krwotoku wewnątrzkomorowego wynosiła 114 (28,9%) w grupie pacjentów leczonych tlenkiem azotu, w porównaniu do 91 (22,9%) w kontrolnej grupie noworodków. Całkowita liczba zgonów w 36 tygodniu ciąży była nieco wyższa w grupie przyjmującej tlenek azotu: 53/395 (13,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej 42/397 (10,6%). Badanie INOT25, analizujące wpływ tlenu azotu u wcześniaków z hipoksją, nie wykazało poprawy w zakresie liczby żywych nowo narodzonych dzieci bez choroby płuc. W badaniu tym nie odnotowano różnicy w częstotliwości krwotoków wewnątrzkomorowych lub zgonów. W badaniu BALLR1, również analizującym działanie tlenu azotu u wcześniaków, ale w którym leczenie tlenkiem azotu rozpoczynano po 7 dniach w dawce 20 ppm, wykazano znaczący wzrost liczby żywych nowo narodzonych dzieci bez choroby płuc w 36 tygodniu ciąży, 121 (45%) vs. 95 (35,4%), $p < 0,028$. W badaniu tym nie zaobserwowano oznak jakiegokolwiek zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Tlenek azotu wchodzi w reakcję chemiczną z tlenem, tworząc dwutlenek azotu.

Tlenek azotu ma niesparowany elektron, co powoduje, że cząsteczka ta jest chemicznie czynna. W tkance biologicznej tlenek azotu może tworzyć z ponadtlenkiem (O₂⁻) nadtlenoazotyn, który jest nietrwały i może powodować uszkodzenia tkanki, wchodząc w dalsze reakcje utleniania-redukcji. Ponadto, tlenek azotu posiada chemiczne powinowactwo do metaloprotein i może również wchodzić w reakcje z grupami SH w związkach nitrozowych wchodzących w skład białek. Kliniczne znaczenie reaktywności chemicznej tlenu azotu w tkance nie jest znane. Przeprowadzone badania wykazały, że tlenek azotu wykazuje płucne działanie farmakodynamiczne już przy stężeniu 1 ppm wewnątrz dróg oddechowych.

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tlenu azotu podawanego wziewnie we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przetrwałym nadciśnieniem płucnym i innymi chorobami sercowo-płucnymi. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Badania farmakokinetyki tlenu azotu przeprowadzono u osób dorosłych. Tlenek azotu jest wchłaniany do krwiobiegu po podaniu wziewnym. Większa część przenika przez naczynia włosowate w płucach, gdzie wiąże się z hemoglobina wysyconą w 60% do 100% tlenem. Przy tym poziomie wysycenia krwi tlenem, tlenek azotu wiąże się głównie z oksyhemoglobina, tworząc methemoglobina i azotan. Przy niskim wysyceniu krwi tlenem, tlenek azotu może wiązać się z deoksyhemoglobina, tworząc nietrwałą nitrozylohemoglobina, która po ekspozycji na tlen ulega rozpadowi na tlenki azotu i methemoglobina. W krążeniu płucnym tlenek azotu może łączyć się z tlenem i z wodą tworząc, odpowiednio, dwutlenek azotu i azotyn, które reagują z oksyhemoglobina tworząc methemoglobina i azotan. W związku z powyższym, głównymi końcowymi produktami metabolizmu tlenu azotu, które przedostają się do krążenia obwodowego, są methemoglobina i azotan.

Metabolizm

Badano właściwości methemoglobiny w funkcji czasu i stężenia tlenu azotu u nowo narodzonych dzieci z niewydolnością oddechową. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w ciągu pierwszych ośmiu godzin ekspozycji na tlenek azotu. Wartości średniego stężenia methemoglobiny utrzymywały się poniżej 1% w grupie otrzymującej placebo i w grupach otrzymujących tlenek azotu w dawkach 5 ppm i 20 ppm, ale sięgało około 5% w grupie otrzymującej tlenek azotu w dawce 80 ppm. Stężenie methemoglobiny wynosiło > 7% wyłącznie u pacjentów otrzymujących dawkę 80 ppm, którzy stanowili 35% grupy. Średni czas do wystąpienia maksymalnego stężenia methemoglobiny wynosił 10 ± 9 (SD) godzin (mediana: 8 godzin) u 13 pacjentów, natomiast u jednego pacjenta stężenie nie było większe niż 7% do 40 godziny.

Eliminacja

Azotan jest głównym metabolitem tlenu azotu, który jest wydalany z moczem i stanowi > 70% podanej wziewnie dawki tlenu azotu. Azotan usuwany jest z osocza przez nerki z szybkością podobną do szybkości przesączania kłębuszkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Toksyczność ostra jest związana z niedotlenieniem, wynikającym z podniesionego stężenia methemoglobiny.

Tlenek azotu w niektórych badaniach wykazuje działanie genotoksyczne. Nie zaobserwowano widocznego działania rakotwórczego u szczurów przy ekspozycji po podaniu wziewnym w ilościach do dawki zalecanej (20 ppm) przez 20 godzin/dobę przez maksymalnie dwa lata. Nie badano przypadków większej ekspozycji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Azot.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W obecności tlenu NO gwałtownie tworzy NO₂, patrz punkt 4.5.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 50°C.

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Przechowywać w oryginalnej butli. Nie przenosić zawartości z oryginalnej butli do innej butli. Butle z gazem należy przechowywać w dobrze wentylowanych pomieszczeniach wewnątrz budynków lub na zewnątrz w pomieszczeniach gospodarczych z odpowiednią wentylacją, chroniąc przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkami lub przewróceniem, materiałami utleniającymi i łatwopalnymi, wilgocią oraz źródłami ciepła lub ognia.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butlę z gazem należy umieścić w miejscu pozwalającym na utrzymanie butli w pozycji pionowej.

Transport butli z gazem

W czasie transportu butle z gazem należy w odpowiedni sposób zabezpieczyć, aby uniknąć ryzyka wstrząsów lub upadków.

Podczas przewożenia pacjentów leczonych produktem leczniczym Tlenek azotu Messer na inny oddział lub do innego szpitala, butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć w pozycji pionowej, aby uniknąć przewrócenia butli lub uwolnienia niewłaściwej ilości gazu. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe zabezpieczenie regulatora ciśnienia, aby zapobiec przypadkowej awarii.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dwulitrowa, dziesięciolitrowa i dwudziestolitrowa aluminiowa butla (czasza w kolorze turkusowo-niebieskim, korpus biały), napełniona pod ciśnieniem 200 barów, wyposażona w wykonany ze stali nierdzewnej zawór ciśnienia resztkowego ze specjalną końcówką łącznikową.

Pojemność butli w litrach wody	Równoważnik ilości gazowego tlenu azotu dla 1 litra płynu przy ciśnieniu 1 bar, w temperaturze 15°C
2	381
10	1903
20	3806

Wielkości opakowań:

Aluminiowa butla o pojemności 2 litrów

Aluminiowa butla o pojemności 10 litrów

Aluminiowa butla o pojemności 20 litrów

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i>przygotowania produktu leczniczego do stosowania</i>

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego Tlenek azotu Messer do stosowania

Podczas podłączania butli z produktem leczniczym Tlenek azotu Messer do systemu podawania należy upewnić się, że stężenie produktu w butli jest identyczne jak to, dla którego system został skonfigurowany.

Aby zapobiegać wypadkom, należy ściśle stosować się do poniższej instrukcji.

- przed użyciem należy sprawdzić stan butli;
- butle z gazem należy zabezpieczyć, aby zapobiegać niespodziewanym upadkom;
- zaworu nie należy gwałtownie odkręcać, należy go otwierać powoli;
- nie używać butli z gazem, której zawór nie jest zabezpieczony kołpakiem lub folią ochronną,
- regulator ciśnienia należy przed każdym użyciem opróżnić, przedmuchiwać mieszaniną azotu z tlenkiem azotu, aby zapobiec wziewnemu podaniu dwutlenku azotu;
- nie należy używać ani naprawiać uszkodzonego zaworu. Butlę należy zwrócić do dystrybutora lub wytwórcy;
- regulatora ciśnienia nie należy dokręcać obcęgami, ze względu na możliwość uszkodzenia uszczelki;

Cały sprzęt, w tym złącza, przewody i obwody, stosowany podczas podawania tlenu azotu, musi być wykonany z materiałów kompatybilnych z gazem. Biorąc pod uwagę korozję, system podawania można podzielić na dwie strefy: 1) od zaworu butli z gazem do nawilzacza (suchy gaz) oraz 2) od nawilzacza do wylotu (gaz wilgotny, który może zawierać NO₂). Badania wykazały, że suche mieszaniny tlenu azotu mogą być stosowane z większością materiałów. Jednakże obecność dwutlenku azotu i wilgoci prowadzi do powstania żrącej atmosfery. Spośród metalowych materiałów konstrukcyjnych zalecić można wyłącznie stal nierdzewną. Do badanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, zaliczyć można polietylen (PE) i polipropylen (PP). Nie wolno używać kauczuku butylowego, poliamidu i poliuretanu. Z czystym tlenkiem azotu oraz innymi gazami powodującymi korozję powszechnie stosowano politrifluorochloroetylen, kopolimer heksafluoropropenu i winylidenu oraz politetrafluoroetylen. Uznano, że są w takim stopniu obojętne, iż nie wymagają badań.

Montaż rurociągu tlenu azotu ze stacjami zasilania, stałymi sieciami i urządzeniami końcowymi jest zabroniony.

Zasadniczo nie ma konieczności usuwania nadmiaru gazu, jednakże należy pamiętać o jakości powietrza w miejscu pracy, a śladowe stężenia NO lub NO₂/NO_x nie mogą przekraczać ustalonych krajowych limitów ekspozycji. Przypadkowa ekspozycja personelu szpitala na tlenek azotu związana była z występowaniem działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Instrukcja usuwania butli z gazem

Nie wyrzucać opróżnionych butli na gaz. Puste butle na gaz odbiera dostawca.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Messer Polska Sp. z o.o.
ul. Maciejkowicka 30
41-503 Chorzów
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22450

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015.05.18

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2017.12.29