

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V); medicinski gas, komprimovani; 800 ppm (V/V);
Boca za gas, 1 x 2 L

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V); medicinski gas, komprimovani; 800 ppm (V/V);
Boca za gas, 1 x 10 L

Proizvođač: **Messer Austria GmbH**

Adresa: **Industriestrasse 5**
A-2352 Gumpoldskirchen
Austria

Podnosilac zahteva: **MESSER TEHNOGAS AD BEOGRAD**

Adresa: **Banjički put 62**
11090 Beograd
Srbija

1. IME LEKA

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), 800ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani

INN: Azot (II)-oksid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Azot (II)-oksid 800 ppm (V/V).

Boca za gas zapremine 2 L napunjena pod apsolutnim pritiskom od 200 bara, sadrži 381 L gasa pod pritiskom od 1 bara na temperaturi 15°C.

Boca za gas zapremine 10 L napunjena pod apsolutnim pritiskom od 200 bara, sadrži 1903 L gasa pod pritiskom od 1 bara na temperaturi 15°C.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski gas, komprimovani.

Gas bez boje i mirisa. U reakciji sa kiseonikom ovaj gas dobija pomalo sladunjav miris i ukus.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), zajedno sa ventilacijskom podrškom i drugim odgovarajućim aktivnim supstancama je indikovao:

- za lečenje novorođenčadi \geq 34 nedelja gestacije sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom povezanom sa kliničkim ili ekokardiografskim dokazom plućne hipertenzije, u svrhu poboljšanja oksigenacije i smanjenja potrebe ekstrakorporalne oksigenacije membrane.
- kao deo lečenja plućne hipertenzije nastale tokom i nakon operacije kod odraslih i novorođenčadi, odojčadi i male dece, dece i adolescenata, u starosti od 0-17 godina, povezano sa operacijama srca, da bi se selektivno smanjio pritisak u plućnoj arteriji i poboljšala funkcija desne komore i oksidacija.

4.2. Doziranje i način primene

Perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn (PPHN))

Propisivanje azot (II)-oksida treba da nadzire lekar koji ima iskustva u neonatalnoj intenzivnoj nezi. Propisivanje treba ograničiti na ona neonatalna odeljenja koja su adekvatno obučena za upotrebu sistema za terapiju azot (II)-oksidom. Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba davati samo po receptu neonatologa.

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba koristiti kod ventilirane novorođenčadi za koje se očekuje da će im trebati podrška $>$ 24 sata. Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba koristiti samo nakon optimizacije respiratorne podrške. Tu spada optimizacija plimskog volumena/pritiska i regrutacije pluća (surfaktant, visoko frekventna ventilacija i pozitivni end-ekspiratorni pritisak).

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Plućna hipertenzija povezana sa operacijom srca

Azot (II)-oksid treba da propiše i nadzire lekar koji ima iskustva sa anestezijom u hirurgiji srca i grudnog koša i u intenzivnoj nezi. Propisivanje treba ograničiti na one jedinice za srce i grudni koš koje su primile adekvatnu obuku u upotrebi sistema za terapiju azot (II)-oksidom. Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba davati samo po receptu anesteziologa ili lekara u intenzivnoj nezi.

Doziranje

Perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN)

Maksimalna preporučena doza Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) je 20 ppm (parts per million = delova na milion) i ne bi je trebalo prekoračiti. U osnovnim kliničkim istraživanjima, početna doza je bila 20 ppm. Počevši što pre, a u periodu između 4-24 sata terapije, dozu treba polako smanjivati do 5 ppm ukoliko je arterijska oksigenacija adekvatna pri toj nižoj dozi. Terapija udisanjem azot (II)-oksida treba da se održava na 5 ppm dok ne dođe do poboljšanja oksigenacije novorođenčeta tako da je FiO_2 (fraction of inspired oxygen = frakcija udahnutog kiseonika) $< 0,60$.

Terapija se može održavati do 96 sati ili dok se ne ukloni osnovna desaturacija kiseonikom i novorođenče je spremno za odvikavanje od Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) terapije. Trajanje terapije varira, ali je obično kraće od četiri dana. U slučajevima kad izostane odgovor na terapiju udisanjem azot (II)-oksida, videti odeljak 4.4.

Odvikavanje

Odvikavanje od leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba početi posle značajnog smanjenja podrške respiratorom ili posle 96 sati terapije. Nakon donošenja odluke o prekidu terapije azot (II)-oksidom, dozu treba smanjiti na 1 ppm u toku 30 minuta do 1 sat. Ako nema promene u oksigenaciji tokom primene leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) pri 1 ppm, FiO_2 treba povećati za 10%, prekinuti primenu leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) i pažljivo pratiti novorođenčad na znake hipoksemije. Ako oksigenacija padne $> 20\%$, treba nastaviti sa terapijom lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) u dozi od 5 ppm i treba razmotriti prekid terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) posle 12-24 sata. Odojčad koja se ne mogu odviknuti od terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) nakon 4 dana lečenja, treba pažljivo pregledati da bi se dijagnostikovala neka druga bolest.

Hipertenzija pluća povezana sa operacijom srca

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba koristiti samo posle optimizacije konzervativne podrške. U kliničkim ispitivanjima azot (II)-oksid je dat sa drugim standardnim režimima lečenja u perioperativnim okolnostima, uključujući inotropne i vazoaktivne lekove. Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba primenjivati uz pažljivo praćenje hemodinamike i oksigenacije.

Odrasli

Početna doza za inhalaciju azot (II)-oksida je 20 ppm. Ona se može povećati do 40 ppm ukoliko nižom dozom nisu postignuti zadovoljavajući klinički efekti. Treba primeniti najnižu efikasnu dozu i pacijenta treba odvikavati smanjenjem na 5 ppm ukoliko plućni arterijski pritisak i sistemska arterijska oksigenacija ostanu adekvatne pri ovoj nižoj dozi.

Efekti inhaliranog azot (II)-oksida su brzi, smanjenje pritiska u plućnoj arteriji i poboljšana oksigenacija se vide u roku od 5-20 minuta. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora, doza se može titrirati posle najmanje 10 minuta.

Ako 30 minuta nakon probne terapije ne dođe do povoljnih fizioloških efekata, treba razmotriti prekid terapije.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Lečenje radi smanjenja plućnog pritiska se može započeti u bilo kom trenutku perioperativnog perioda. U kliničkim istraživanjima lečenje je često započeto pre odvajanja od kardiopulmonalnog bajpasa. Inhalacija azot (II)-oksida je primenjivana u periodu do 7 dana u perioperativnim okolnostima, ali lečenje uobičajeno traje 24 - 48 sati.

Odvikavanje

Odvikavanje od leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba započeti čim se stabilizuje hemodinamika u kombinaciji sa odvikavanjem od ventilacijske i inotropne podrške. Prekid terapije azot (II)-oksidom treba izvesti postepeno. Dozu treba postepeno smanjiti na 1ppm tokom 30 minuta uz pažljivo posmatranje sistemskog i centralnog pritiska, i zatim je zaustaviti. Odvikavanje treba pokušati najmanje na svakih 12 sati kad je pacijent stabilan na niskoj dozi leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) .

Prebrzo odvikavanje od terapije azot (II)-oksidom nosi sa sobom rizik od povratnog povećanja pritiska u plućnoj arteriji uz posledičnu hemodinamsku nestabilnost.

Novorođenčad, odojčad i mala deca, deca i adolescenti, u starosti od 0-17 godina

Početna doza za inhalaciju azot (II)-oksida je 10 ppm. Ona se može povećati do 20 ppm ako niža doza nije dala zadovoljavajuće kliničke efekte. Treba primeniti najnižu efikasnu dozu koju treba postepeno smanjiti na 5 ppm, pod uslovom da su pritisak u plućnoj arteriji i sistemska arterijska oksigenacija ostali adekvatni pri toj nižoj dozi.

Klinički podaci u prilog predložene doze u starosti od 12-17 godina su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) kod nedonoščadi sa manje od 34 nedelje gestacije nisu još utvrđeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati nikakve preporuke o doziranju.

Način primene

Za endotraheopulmonalnu upotrebu.

Azot (II)-oksid se primenjuje pacijentu pomoću mehaničke ventilacije posle razređivanja kiseonik/vazduh mešavinom, koristeći odobren (CE-označen) sistem za dostavljanje azot (II)-oksida. Pre početka lečenja, tokom postavljanja, treba proveriti da podešavanje aparata odgovara koncentracijama gasa u boci.

Sistem dostave mora osigurati konstantnu udahnutu koncentraciju leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) bez obzira na respirator. Kod respiratora za novorođenčad sa kontinuiranim protokom to se postiže ubrizgavanjem leka

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) sa niskim protokom u inspiratorni krak sistema respiratora. Neonatalna ventilacija sa intermitentnim protokom se može povezati sa skokovima u koncentraciji azot (II)-oksida. Da bi se izbegli skokovi u koncentracijama azot (II)-oksida, potreban je adekvatan sistem dostavljanja azot (II)-oksida za ventilaciju sa intermitentnim protokom .

Koncentracija udahnutog leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) se mora stalno meriti u inspiratornom kraku sistema blizu pacijenta. Koncentracije azot dioksida (NO₂) i FiO₂ se takođe moraju meriti na istom mestu pomoću kalibrisane i odobrene (CE-označene) opreme za praćenje. Radi bezbednosti pacijenta, treba namestiti odgovarajuće alarme za Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) ((± 2 ppm od propisane doze), za NO₂ (1 ppm), i FiO₂ (± 0,05). Pritisak gasa Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) mora biti prikazan na boci da bi se omogućila pravovremena zamena boce sa gasom bez neželjenog prekida terapije gasom, a rezervne boce sa gasom moraju biti dostupne za pravovremenu zamenu. Terapija lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) mora biti na

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

raspolaganju za manuelnu ventilaciju u slučajevima kao što su sukcija, transport pacijenata i oživljavanje.

U slučaju prekida rada sistema ili prekida snabdevanja električnom energijom, treba imati akumulator kao rezervni izvor energije, kao i rezervni sistem dostavljanja azot (II)-oksida. Energetski izvor za kontrolni uređaj treba da je nezavisan od funkcije aparata za dostavljanje gasa.

U većini zemalja, gornja granica izlaganja (srednja vrednost izlaganja) azot (II)-oksidu za osoblje, koju definiše zakon o radu, je 25 ppm tokom 8 sati (30 mg/m³), a odgovarajuća granica za NO₂ je 23 ppm (4-6 mg/m³).

Obuka i primena

Obuka bolničkog osoblja treba da uključuje sledeće ključne elemente.

Pravilno postavljanje i priključci

- Priključci na boci za gas i na respirator-pacijent disajni krug

Rukovanje

- Spisak provera pre upotrebe (niz koraka koje je potrebno sprovesti neposredno pre početka lečenja svakog pacijenta u svrhu osiguravanja da sistem funkcioniše pravilno i da je očišćen od NO₂)
- Podešavanje aparata za pravilnu koncentraciju azot (II)-oksida koji će se primenjivati
- Podešavanje NO, NO₂ i O₂ monitora za gornje i donje granice alarma
- Upotreba manuelnog rezervnog sistema dostave
- Postupci za pravilnu zamenu boce sa gasom i čišćenja sistema
- Alarmi za otkrivanje kvarova
- Kalibracija praćenja NO, NO₂ i O₂
- Postupci za mesečnu proveru učinka sistema

Praćenje stvaranja methemoglobina (MetHb)

Nakon udisanja, krajnja jedinjenja azot (II)-oksida koja dospevaju u sistemsku cirkulaciju su prevashodno methemoglobin i nitrat. U osnovi, nitrat se izlučuje putem urinarnog sistema, a methemoglobin se redukuje pomoću methemoglobin reduktaze.

Poznato je da, u poređenju sa odraslima, novorođenčad i odojčad imaju smanjenu aktivnost MetHb reduktaze. Nivo methemoglobina treba izmeriti u roku od jednog sata posle početka terapije lekom Azot (II)-oksid Messer 800 ppm (V/V) upotrebom aparata za analize koji pouzdano razlikuje fetalni hemoglobin i methemoglobin. Ako je > 2,5%, dozu Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba smanjiti i razmotriti primenu reduktivnih sredstava, kao što je metilensko plavo. Iako nije uobičajeno da se nivo methemoglobina značajno poveća ako je prvi nivo nizak, smisleno je ponavljati merenja methemoglobina na svakih jedan do dva dana.

Kod odraslih osoba podvrgnutih operaciji srca, nivo methemoglobina treba meriti u roku od jednog sata od početka terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V). Ako frakcija methemoglobina poraste na nivo koji bi potencijalno mogao da ugrozi adekvatni dovod kiseonika, dozu Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) treba smanjiti i razmotriti primenu reduktivnih sredstava, kao što je metilensko plavo.

Praćenje stvaranja azot dioksida (NO₂)

Azot dioksid (NO₂) se brzo stvara u smešama gasova koji sadrže azot (II)-oksid i O₂. Azot (II)-oksid u reakciji sa kiseonikom daje azot dioksid (NO₂) u različitim količinama zavisno od koncentracija NO i O₂. NO₂ je toksičan gas koji može izazvati reakciju zapaljenja u respiratornom traktu; zbog toga treba pratiti njegovo stvaranje.

Neposredno pre početka terapije svakog pacijenta, treba primeniti pravilan postupak da se sistem očisti od NO₂. Koncentraciju NO₂ treba održavati na što nižem nivou i uvek < 0,5 ppm. Ako je NO₂ > 0,5 ppm, treba proveriti da li sistem dostave funkcioniše pravilno, analizator NO₂ treba ponovo kalibrisati i, ako je moguće, smanjiti

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) i/ili FiO₂. Ako dođe do neočekivane promene u koncentraciji leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), treba proveriti da li sistem dostave funkcioniše pravilno i analizator treba ponovo kalibrisati.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Pacijenti sa kongenitalnim ili stečenim nedostatkom methemoglobin reduktaze (MetHb reduktaza) ili glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).

Novorođenčad za koje se zna da su zavisni od desno-levog ili značajnog levo-desnog šanta krvi.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza

Neadekvatan odgovor

Ako se smatra da je klinički odgovor neadekvatan 4-6 sati nakon početka terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), treba razmotriti sledeće.

Za pacijente koji će lečenje nastaviti u nekoj drugoj bolnici, da bi se sprečilo pogoršavanje njihovog stanja pri akutnom prekidanju terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), treba obezbediti da je azot (II)-oksid dostupan tokom transporta. Spašavanje, na primer vantelesnom membranskom oksigenacijom (Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)), ako je dostupna, treba uzeti u obzir ako se pogoršanje nastavi ili ne dođe do poboljšanja koje je definisano na osnovu kriterijuma zasnovanih na lokalnim okolnostima.

Posebne populacije pacijenata

Klinička istraživanja nisu pokazala efikasnost primene inhalacije azot (II)-oksida kod pacijenata sa kongenitalnom dijafragmalnom hernijom.

Terapija inhalacijom azot (II)-oksidom može da pogorša srčanu insuficijenciju u situaciji sa levo-desnim šantom. To je zbog neželjene plućne vazodilatacije uzrokovane inhalacijom azot (II)-oksidom koja dovodi do daljeg povećanja već postojeće plućne hiperperfuzije i na taj način potencijalno izaziva anterogradnu ili retrogradnu insuficijenciju srca. Stoga je preporučljivo da se pre primene azot (II)-oksida izvrši kateterizacija plućne arterije ili ekokardiografski pregled centralne hemodinamike. Inhalaciju azot (II)-oksida treba koristiti oprezno kod pacijenata sa kompleksnim srčanim manama, gde je visok pritisak u plućnoj arteriji važan za održavanje cirkulacije.

Isto tako, inhalaciju azot (II)-oksida treba koristiti oprezno kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom leve komore i povišenim početnim pritiskom plućnih kapilara (pulmonary capillary pressure (PCWP)) pošto kod njih postoji povećana opasnost da se razvije insuficijencija srca (npr. plućni edem).

Prekid terapije

Dozu leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) ne treba prekinuti naglo pošto to može dovesti do porasta pritiska u plućnoj arteriji (PAP) i/ili pogoršanja oksigenacije krvi (PaO₂). Pogoršanje oksigenacije i porast PAP-a se može dogoditi i kod novorođenčadi koja nemaju vidljiv odgovor na terapiju lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V). Odvikavanje od inhalacije azot (II)-oksida treba izvesti oprezno. Onim pacijentima koje treba prebaciti u drugu ustanovu uz neprekidnu inhalaciju azot (II)-oksida, treba obezbediti neprekidnu dostavu azot (II)-oksida tokom transporta. Lekar treba da ima kod kreveta pristup rezervnom sistemu dostave azot (II)-oksida.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Stvaranje methemoglobina

Veliki deo azot (II)-oksida za inhalaciju se apsorbuje sistemski. Methemoglobin i nitrat su prevashodni krajnji proizvodi azot (II)-oksida koji je ušao u sistemsko kruženje. Treba pratiti koncentracije methemoglobina u krvi, vidi odeljak 4.2.

Stvaranje azotnog dioksida (NO₂)

NO₂ se brzo stvara u mešavinama gasova koji sadrže azot (II)-oksid i O₂, azot (II)-oksid tako može da izazove upalu ili oštećenje vazdušnih puteva. Dozu azot (II)-oksida treba smanjiti ako koncentracija NO₂ pređe 0,5 ppm.

Efekti na trombocite

Životinjski modeli su pokazali da azot (II)-oksid može uzajamno delovati na hemostazu i tako produžiti vreme krvarenja. Podaci na odraslim ljudima su suprotni, a nije bilo ni povećanja komplikacija krvarenja u randomizovanim, kontrolisanim istraživanjima kod novorođenčadi rođenih u terminu i blizu datuma termina sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom.

Redovno praćenje hemostaze i merenje vremena krvarenja se preporučuje tokom primene leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) duže od 24 sata pacijentima sa funkcionalnim ili kvantitativnim anomalijama trombocita, niskim faktorom koagulacije ili onima koji primenjuju antikoagulativnu terapiju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu izvedena istraživanja interakcija.

Na osnovu dostupnih podataka se ne mogu isključiti klinički značajne interakcije sa medicinskim proizvodima koji se koriste u lečenju hipoksične respiratorne insuficijencije. Postoji mogućnost aditivnog učinka sa lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) na opasnost od razvijanja methemoglobinemije sa supstancama donatorima azot (II)-oksida, u koje spadaju i natrijum nitroprusid i nitroglicerol.

Prijavljeni su sinergistički učinci prilikom primene prostacilina, inhibitora fosfodiesteraze i vazokonstriktora (almitrin, fenilefrin) bez povećanja neželjenih dejstava.

Inhalirani azot (II)-oksid je bezbedno primenjen sa tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantom i visokofrekventnom ventilacijom.

Istovremena upotreba sa drugim vazodilatatorima (npr. sildenafil) nije bila detaljno ispitivana. Dostupni podaci ukazuju na aditivne učinke na centralnu cirkulaciju, pritisak u plućnoj arteriji i funkciju desne komore. Opreznost je potrebna kod kombinacije inhalacije azot (II)-oksida sa drugim vazodilatatorima koji deluju putem cGMP ili cAMP sistema.

Postoji povećana opasnost stvaranja methemoglobina ako se supstance za koje se zna da imaju tendenciju za povećanje koncentracija methemoglobina primenjuju istovremeno sa azot (II)-oksidom (npr. alkil nitriti i sulfonamidi). Zato supstance za koje se zna da uzrokuju povećanje nivoa methemoglobina treba koristiti oprezno tokom lečenja inhalacijom azot (II)-oksidom. Prilokain, bilo da se primenjuje kao peroralna, parenteralna ili topikalna formulacija, može uzrokovati methemoglobinemiju. Treba biti oprezan kad se lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) primenjuje u isto vreme kad i medicinski proizvodi koji sadrže prilokain.

U prisustvu kiseonika, azot (II)-oksid brzo oksidira u derivate koji su toksični za bronhijalni epitel i alveolarno-kapilarnu membranu. NO₂ je glavno jedinjenje koje se formira i može izazvati zapaljenje i oštećenje disajnih

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

puteva. Postoje i podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama koji ukazuju na povećanu sklonost infekcijama disajnih puteva nakon izlaganja niskom nivou NO₂. Tokom lečenja azot (II)-oksidom, koncentracija NO₂ bi trebalo da bude < 0,5 ppm pri dozi azot (II)-oksida < 20 ppm. Ako u bilo kom trenutku koncentracija NO₂ pređe 1 ppm, doza azot (II)-oksida se mora odmah smanjiti (videti odeljak 4.2 “Praćenje stvaranja azot dioksida (NO₂)”).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni azot (II)-oksida kod trudnica. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nije poznato da li se azot (II)-oksid izlučuje u majčino mleko.

Lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) ne treba koristiti u periodu trudnoće ili dojenja.

Plodnost

Nisu izvedena istraživanja plodnosti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Nagli prekid primene inhalacije azot (II)-oksida može izazvati povratnu reakciju; smanjenje oksigenacije i povećanje centralnog pritiska koji vodi do smanjenja sistemskog krvnog pritiska. Povratna reakcija je najčešće neželjena reakcija povezana sa kliničkom upotrebom azot (II)-oksida. Povratna reakcija se može primetiti kako rano tako i kasnije tokom lečenja.

U jednom kliničkom ispitivanju (NINOS), ispitivane grupe pacijenata (NO vs. placebo) su bile slične u smislu incidence i ozbiljnosti intrakranijalnog krvarenja, IV stepena krvarenja, periventrikularne leukomalacije, cerebralnog infarkta, napada za koje je potrebna terapija antikonvulzantima, pulmonalnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedene neželjene reakcije prijavljene prilikom primene leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) su dobijene iz probnog ispitivanja CINGRI, na 212 novorođenčadi ili nakon stavljanja leka u promet kod novorođenčadi (< 1 meseca).

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma česta	(≥1/10)
Česta	(≥1/100 do <1/10)
Povremena	(≥1/1000 do <1/100)
Retka	(≥1/10000 do <1/1000)

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Veoma retka (<1/10000)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena	Nepoznata učestalost
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija ^a	-	Methemoglobinemija ^a	-
Kardiološki poremećaji	-	-	-	Bradikardija ^b (nakon naglog prekida terapije)
Vaskularni poremećaji	-	Hipotenzija ^{a,b,d}	-	-
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	-	Atelekta za	-	-
Poremećaji nervnog sistema	-	-	-	Glavobolja ^c Vrtoglavica ^c

^a Podaci iz kliničkih ispitivanja

^b Podaci iz iskustva nakon stavljanja leka u promet

^c Podaci iz iskustva nakon stavljanja leka u promet, iskustvo medicinskih radnika nakon slučajnog izlaganja

^d Podaci iz ispitivanja bezbednosti nakon stavljanja leka u promet (PMSS-Post Marketing Safety Surveillance), dejstvo povezano sa akutnim povlačenjem leka i/ili neispravnog sistema dostave. Opisane su brze povratne reakcije kao na primer pojačana plućna vazokonstrikcija i hipoksija posle naglog prekida terapije inhalacije azot (II)-oksida, koje su prethodile kardiovaskularnom kolapsu.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Terapija azot (II)-oksidom može izazvati povećanje methemoglobina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0) 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predožiranje lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) se manifestuje povećanjem methemoglobina i NO₂. Povećani NO₂ može izazvati akutno oštećenje pluća. Povećani nivoi methemoglobina u krvi smanjuju kapacitet dostave kiseonika putem krvi.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Lečenje

U kliničkim ispitivanjima, nivoi $\text{NO}_2 > 3$ ppm ili nivoi methemoglobina $> 7\%$ su lečeni smanjenjem doze ili prekidom primene inhalacije azot (II)-oksida.

Methemoglobinemija koja se ne reši posle smanjenja ili prekida terapije se može lečiti intravenskom primenom vitamina C ili metilenskog plavog ili transfuzijom krvi, zavisno od kliničke situacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Ostali proizvodi za lečenje bolesti respiratornog sistema

ATC kod: R07AX01

Mehanizam dejstva

Mnoge ćelije u telu proizvode azot (II)-oksid. On izaziva relaksaciju vaskularnih glatkih mišića time što se vezuje na hem komponentu citosolne gvanilat ciklaze, aktivirajući gvanilat ciklazu i povećavajući intracelularni nivo cikličnog gvanozin 3',5'-monofosfata, što potom dovodi do vazodilatacije. Prilikom inhalacije, azot (II)-oksid izaziva selektivnu plućnu vazodilataciju.

Farmakodinamsko dejstvo

Izgleda da inhalacija azot (II)-oksida povećava parcijalni arterijski pritisak kiseonika (PaO_2) time što širi plućne krvne sudove u bolje ventilisanim delovima pluća, vršeći redistribuciju protoka krvi u plućima dalje od delova pluća sa niskim odnosom ventilacija/perfuzija (V/Q) prema delovima gde je odnos normalna.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) može biti primarna tj. uzrokovana poremećajem u razvoju ili sekundarna usled drugih bolesti kao što su mekonijalni aspiracioni sindrom (MAS), pneumonija, sepsa, oboljenja hijalinske membrane, kongenitalna hernija dijafragme (congenital diaphragmatic hernia (CDH)) i pulmonalna hipoplazija. U tim stanjima, pulmonalna vaskularna rezistencija (pulmonary vascular resistance (PVR)) je visoka, a to dovodi do hipoksemije koja je sekundarna za desno - levi šant krvi kroz patent ductus arteriosus i foramen ovale. Kod novorođenčadi sa PPHN, inhalacija azot (II)-oksida može da poboljša oksigenaciju (manifestovano značajnim povećanjem PaO_2).

Azot (II)-oksid reaguje hemijski sa kiseonikom i stvara azot dioksid.

Azot (II)-oksid ima nesporen elektron, što molekul čini reaktivnim. U biološkim tkivima, azot (II)-oksid može da stvori peroksinitrit sa superoksidom (O_2^-), nestabilno jedinjenje koje daljom redoks reakcijom može prouzrokovati oštećenja tkiva. Osim toga, azot (II)-oksid ima afinitet za metaloproteine, a može reagovati i sa SH-grupama u proteinima dajući nitrozil jedinjenja.

Nije poznat klinički značaj hemijskih reakcija azot (II)-oksida u tkivima. Ispitivanja su pokazala da azot (II)-oksid ispoljavaplućna farmakodinamska dejstva pri koncentracijama u disajnim putevima koje mogu biti niske do 1 ppm.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost inhaliranog azot (II)-oksida je ispitivana kod novorođenčadi rođenih u terminu i blizu datuma termina sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom sa različitim etiologijom.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

U NINOS ispitivanju, 235 novorođenčadi sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom je bilo randomizovano da primi 100% O₂ sa (n = 114) ili bez (n = 121) azot (II)-oksida, većina u početnoj koncentraciji od 20 ppm i odvikavanjem što pre na niže doze, u srednjem trajanju izlaganja od 40 sati. Svrha ovog dvostruko slepog, randomizovanog, placebo kontrolisanog ispitivanja je bila da se ustanovi da li inhalirani azot (II)-oksid smanjuje smrtnu slučajevu i/ili uvođenje ekstrakorporalne oksidacije membrane (ECMO). Novorođenčad sa nepotpunim odgovorom pri dozi od 20 ppm su procenjena ponovo za odgovor pri dozi od 80 ppm azot (II)-oksida ili kontrolnog gasa. Ukupna incidenca smrtnih ishoda i/ili uvođenja ECMO (prospektivno definisana primarna krajnja tačka) su pokazali značajnu prednost za grupu lečenu azot (II)-oksidom (46% vs. 64%, p=0,006). Podaci dalje predlažu nedostatak dodatne koristi od više doze azot (II)-oksida. Jednak broj prijavljenih neželjenih dejstava se dogodio u obe grupe. Pregledi praćenja na 18-24 meseca starosti su u obe grupe pokazali slične rezultate za mentalne, motorne, audiološke i neurološke procene.

U CINGRI ispitivanju, 186 novorođenčadi rođenih u terminu i blizu datuma termina sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom je bilo randomizovano da primi bilo azot (II)-oksid (n = 97) ili azot gas (placebo; n = 89) u početnoj dozi od 20 ppm, sa odvikavanjem na 5 ppm za 4-24 sata, u srednjem trajanju izlaganja od 44 sata. ECMO je bila prospektivno definisana krajnja tačka. Značajno manjem broju novorođenčadi u grupi koja je primenjivala azot (II)-oksid je bio potreban ECMO u poređenju sa kontrolnom grupom (31% vs 57%, p < 0,001). Grupa koja je primenjivala azot (II)-oksid je imala znatno poboljšanu oksigenaciju merenu pomoću PaO₂, OI (oksidacioni indeks), i alveolarni i arterijski gradient (p < 0,001 za sve parametre). Od 97 pacijenata lečenih azot (II)-oksidom, kod 2 (2%) je ispitivani lek bio obustavljen zbog nivoa methemoglobina > 4%. Učestalost i broj neželjenih dejstava je bio sličan u obe ispitivane grupe.

Kod pacijenata podvrgnutih operaciji srca je često zabeleženo povećanje pritiska u plućnoj arteriji zbog plućne vazokonstrikcije. Pokazalo se da inhalirani azot (II)-oksid selektivno smanjuje plućnu vaskularnu rezistenciju i snižava povišeni pritisak u plućnoj arteriji. To može povećati ejectionu frakciju desne komore. Ovi efekti vode do poboljšane cirkulacije krvi i oksigenacije u plućnoj cirkulaciji.

U INOT27 ispitivanju, 795 nedonoščadi gestacijske starosti (gestational age (GA)) < 29 nedelja sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom je bilo randomizovano da prime bilo azot (II)-oksid (n = 395) u dozi od 5 ppm ili azot (placebo n = 400), počevši u prva 24 sata života u trajanju od najmanje 7 dana sve do 21 dana. Primarni ishod kombinovani rezultati efikasnosti, tj. smrt ili bronhopulmonalno oboljenje (bronchopulmonary disease (BPD)) kod gestacijske starosti (GA) od 36 nedelja, nije bio značajno različit među grupama, čak ni posle prilagođavanja za gestacionu starost kao promenljivu (p = 0,40), ili sa težinom pri rođenju kao promenljivom (p = 0,41). Ukupno je bilo 114 (28,9%) pojava intraventrikularnog krvarenja među onima koji su primenjivali NO u poređenju sa 91 (22,9%) u kontrolnoj grupi novorođenčadi. Ukupan broj smrtnih slučajeva na 36 nedelja je bio malo veći u NO grupi; 53/395 (13,4%) u poređenju sa 42/397 (10,6%) u kontrolnoj grupi. Istraživanje INOT25 o dejstvu NO kod hipoksičnih nedonoščadi nije pokazalo poboljšanje kod preživelih novorođenčadi bez BPD. U ovom ispitivanju nije primećena nikakva razlika u učestalosti intraventrikularnog krvarenja (intraventricular haemorrhage (IVH)) ili smrti. BALLR1 ispitivanje koje je takođe ispitivalo dejstvo NO na nedonoščad, ali sa uvođenjem NO na 7 dana u dozi od 20 ppm je pokazalo značajan porast preživelih novorođenčadi bez BPD u 36. nedelji gestacije, 121 (45% vs 95 (35.4%)) p < 0,028. U ovom istraživanju nisu primećeni nikakvi znaci povećanja štetnih dejstava.

Evropska medicinska agencija je odustala od obaveze da se podnesu rezultati istraživanja sa inhaliranim azot (II)-oksidom kod svih podgrupa pedijatrijske populacije sa perzistentnom plućnom hipertenzijom i drugim kardiopulmonalnim oboljenjima (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Resorpcija i distribucija

Farmakokinetika azot (II)-oksida je ispitivana na odraslima. Azot (II)-oksid se resorbuje sistemski posle udisanja. Najveći deo prolazi kroz kapilarnu mrežu pluća gde se vezuje sa hemoglobinom koji je 60% do 100% zasićen kiseonikom. Pri ovom stepenu zasićenosti kiseonikom, azot (II)-oksid se prevenstveno kombinuje sa oksihemoglobinom što daje methemoglobin i nitrat. Pri niskoj zasićenosti kiseonikom, azot (II)-oksid se može kombinovati sa deoksihemoglobinom i kratkotrajno stvara nitrozilhemoglobin koji se, kad se izloži kiseoniku, pretvara u azot (II)-oksid i methemoglobin. Unutar plućnog sistema, azot (II)-oksid se može vezati za kiseonik i vodu što daje azot dioksid i nitrit, koji reaguju sa oksihemoglobinom dajući methemoglobin i nitrat. Stoga, krajnji proizvodi azot (II)-oksida koji je ušao u sistemsku cirkulaciju su prevashodno methemoglobin i nitrat.

Biotransformacija i eliminacija

Dispozicija methemoglobina je ispitivana kao funkcija vremena i koncentracije izlaganja azot (II)-oksidu kod novorođenčadi sa respiratornom insuficijencijom. Koncentracije methemoglobina se povećavaju tokom prvih 8 sati izlaganja azot (II)-oksidu. Srednji nivo methemoglobina je ostao ispod 1% u placebo grupi i u grupama koje su primenjivale 5 ppm odnosno 20 ppm azot (II)-oksida, ali je u grupi koja je primenjivala 80 ppm azot (II)-oksida dostigla približno 5%. Nivoi methemoglobina > 7% su dobijeni samo kod 35% grupe pacijenata koji su primenjivali 80 ppm. Kod ovih 13 pacijenata, prosečno vreme da se postigne maksimum methemoglobina je bilo 10 ± 9 (SD) sati (prosečno, 8 sati); međutim, jedan pacijent nije prešao 7% pre isteka 40 sati.

Nitrat je identifikovan kao predominantni metabolit azot (II)-oksida koje se izlučuje putem mokraćne i predstavlja > 70% udahnute doze azot (II)-oksida. Nitrat se čisti iz plazme putem bubrega u stopi koja je približna stopi glomerularne filtracije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u nekliničkim ispitivanjima su zabeleženi samo pri izloženostima koje se smatraju znatno višim od maksimalne izloženosti za ljude, što pokazuje mali značaj za kliničku upotrebu.

Akutna toksičnost se odnosi na anoksiju koja je posledica povećanih nivoa methemoglobina.

Azot (II)-oksid je genotoksičan u nekim ispitivanim sistemima. Niska stopa adenokarcinoma materice kod pacova nakon dnevnog izlaganja dozi preporučenoj za ljude u trajanju od dve godine je uslovno povezana sa tretmanom.

Nisu izvođene studije reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Azot.

6.2. Inkompatibilnost

Sledeću opremu/aparate ne treba koristiti istovremeno: butiln guma, poliamid i poliuretan. Sva oprema, uključujući konektore, creva i kola korišćena za dostavu azot (II)-oksida, mora biti napravljena od materijala koji su kompatibilni sa gasom.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 50°C.

Svi propisi koji se odnose na rukovanje posudama pod pritiskom moraju biti ispoštovani.

Čuvati u originalnim bocama za gas. Ne prebacivati sadržaj iz originalne boce za gas u drugu bocu za gas. Boce za gas treba čuvati u dobro provetrenom zatvorenom ili natkrivenom otvorenom prostoru zaštićenom od padavina i direktne sunčeve svetlosti.

Boce za gas treba zaštititi od udaraca, padova, oksidacionih i zapaljivih materijala, vlage, izvora toplote i paljenja.

Čuvanje u skladištu lekova

Boce za gas treba čuvati u provetrenom, čistom i zaključanom prostoru namenjenom samo za čuvanje medicinskih gasova. U okviru tog prostora potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje boca sa azot (II)-oksidom.

Čuvanje u odeljenjima zdravstvenih ustanova

Bocu za gas treba postaviti na posebno određeno mesto sa odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u uspravnom položaju.

Prevoz boca za gas

Boce za gas treba prevoziti koristeći odgovarajuću opremu koje će ih zaštititi od udaraca i padova.

Tokom prevoza pacijenata koji primenjuju terapiju lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) između bolnica ili unutar odeljenja jedne bolnice, boce za gas treba da budu pričvršćene tako da budu u vertikalnom položaju kako bi se izbegla opasnost od pada ili neprimerenog izlaska gasa. Posebnu pažnju obratiti pričvršćivanju regulatora pritiska kako bi se izbegla opasnost od slučajne greške.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Aluminijumska boca za gas bez završnih šavova, kapaciteta 2 ili 10 litara (prepoznaje se po tirkizno-plavom ramenu i belom telu boce) napunjena pod pritiskom od 200 bara, opremljena ventilom residual pressure valve (RPV) od nerđajućeg čelika ili hromiranog mesinga koji se koristi za zatvaranje i otvaranje boce za gas. Spoljni navoj ventila je DIN 477 Nr. 14: RPV M 19 x 1.5 LH.

Vodeni kapacitet kontejnera [L]	Ekvivalentna količina azot (II)-oksida u litrima pri 1 bar i 15°C
2	381
10	1903

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;

Veličine pakovanja:

Aluminijumska boca za gas zapremine 2 L

Aluminijumska boca za gas zapremine 10 L

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Dodatna uputstva za upotrebu gasa Azot oksid Messer 800 ppm (V/V)

Kad se boca sa gasom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) priključuje na dostavni sistem, uvek treba osigurati da koncentracija u boci bude ista kao i koncentracija za koju je sistem podešen.

Kako bi se izbegle sve nezgode, striktno treba pratiti sledeća uputstva:

- Pre upotrebe proveriti da li je oprema u dobrom stanju.
- Boce za gas treba da budu smeštene i pričvršćene u vertikalnom položaju tako da se izbegne opasnost od pada ili naglog potresa.
- Ventil otvarati polako, bez primene sile.
- Ne sme se koristiti boca za gas ako je pritisak u boci ispod 20 bara.
- Ne sme se koristiti boca za gas čiji ventil nije zaštićen zaštitnom kapom.
- Pre svake upotrebe regulator pritiska treba pročistiti (produvati) smešom azota i azot (II)-oksida, kako bi se sprečila inhalacija azot dioksida.
- Pokvareni ventil ne treba popravljati.
- Regulator pritiska ne treba zatezati kleštima, zbog rizika od oštećenja zaptivača.
- Nikad ne treba koristiti preveliku silu prilikom priključivanja opreme na bocu za gas.
- Ventile boce za gas ili bilo koji drugi deo opreme povezane sa bocom ne treba nikad podmazivati. Ulja i masnoće držati dalje od boca i sistema za upotrebu gasa.
- Gas koji je izašao iz boce ispustiti ventilacijom prostorija. Preporučuje se da se sve vreme obezbedi adekvatna ventilacija za odvođenje gasa u slučaju nezgode ili slučajnog isticanja.
- U prostoru gde se čuvaju ili koriste boce za gas nije dozvoljeno pušenje i korišćenje otvorenog plamena.
- Posle upotrebe, umerenom silom zatvoriti ventile na boci za gas i ispustiti zaostali pritisak iz regulatora.
- Kad boca sa gasom nije u upotrebi ventil mora biti zatvoren.

Transport boce za gas

Boce za gas treba prevoziti sa odgovarajućom opremom kako bi bile zaštićene od udaraca i padova.

Kad se pacijenti na terapiji lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) prebacuju između bolnica ili unutar odeljenja jedne bolnice, boce za gas treba da budu razdvojene i pričvršćene tako da budu u vertikalnom položaju kako bi se izbegla opasnost od pada ili neprimerenog izlaska gasa. Naročitu pažnju obratiti pričvršćivanju regulatora pritiska da bi se izbegla opasnost od slučajne greške.

Uputstva za uklanjanje boce za gas

Kad se boca za gas isprazni, ne treba je odbaciti. Dostavljač će prikupiti prazne boce za gas.

7. NOSILAC DOZVOLE

Messer Tehnogas AD Beograd
Banjički put 62
11090 Beograd
Srbija

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V); medicinski gas, komprimovani; 800 ppm (V/V); boca za gas 2L:

Broj prve dozvole: 515-01-03247-13-001

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V); medicinski gas, komprimovani; 800 ppm (V/V); boca za gas 10L:

Broj prve dozvole: 515-01-03248-13-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 03.02.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2014.

Broj rešenja: 515-01-03247-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 2 L;

Broj rešenja: 515-01-03248-13-001 od 03.02.2015. za lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, boca za gas 1 x 10 L;