

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), 800 ppm (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 bar 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 bar na temperaturi 15 °C.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Medicinski gas, komprimovani.

Bezbojan gas.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

- za terapiju 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 terapije plućne hipertenzije nastale tokom i nakon operacije kod odraslih i novorođenčadi, odojčadi i male dece, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina, povezano sa operacijama srca, da bi se selektivno smanjio pritisak u plućnoj arteriji i poboljšala funkcija desne komore i oksigenacija.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (engl. *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 dobila adekvatnu obuku 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).

#### 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 dobile 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 ovu dozu ne treba prekoračiti. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima, 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 manjoj 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 inhalacione 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 do 24 sata. Odojčad koja se ne mogu odviknuti od terapije lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) nakon 4 dana terapije, 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.

##### Novorođenčad, odojčad i mala deca, deca i adolescenti uzrasta od 0 do 17 godina

Početna doza za inhalaciju azot (II)-oksida je 10 ppm inhaliranog gasa. Doza se može povećati do 20 ppm ako manja doza nije dala zadovoljavajuća klinička dejstva. Treba primeniti najmanju efektivnu dozu koju treba postepeno smanjiti na 5 ppm, pod uslovom da su pritisak u plućnoj arteriji i sistemska arterijska oksigenacija ostali adekvatni pri toj manjoj dozi.

Klinički podaci u prilog predložene doze u uzrastu od 12 do 17 godina su ograničeni.

##### Odrasli

Početna doza za inhalaciju azot (II)-oksida je 20 ppm inhaliranog gasa. Doza se može povećati do 40 ppm ukoliko manjom dozom nisu postignuta zadovoljavajuća klinička dejstva. Treba primeniti najmanju efektivnu dozu i pacijenta treba odvikavati smanjenjem na 5 ppm ukoliko plućni arterijski pritisak i sistemska arterijska oksigenacija ostanu adekvatne pri ovoj manjoj dozi.

Dejstva inhaliranog azot (II)-oksida su brza, 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 dejstava, treba razmotriti prekid terapije.

Terapija radi smanjenja plućnog pritiska se može započeti u bilo kom trenutku perioperativnog perioda. U kliničkim studijama, terapija je često započeta pre odvajanja od kardiopulmonalnog bajpasa. Inhalacija azot (II)-oksida je primenjivana u periodu do 7 dana u perioperativnim okolnostima, ali terapija 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 inhalacione terapije azot (II)-oksidom treba izvesti postepeno. Dozu treba postepeno smanjiti na 1 ppm tokom 30 minuta uz pažljivo posmatranje sistemskog i centralnog pritiska i zatim je zaustaviti. Odvikavanje treba pokušati najmanje na svakih 12 sati kada je pacijent stabilan na maloj dozi leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V).

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) kod prevremeno rođene dece 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 terapije, tokom postavljanja, treba proveriti da podešavanje aparata odgovara koncentracijama gasa u boci.

Sistem dostave mora osigurati konstantnu inhaliranu 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 za dostavljanje 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. Koncentracija azot-dioksida ( $\text{NO}_2$ ) i  $\text{FiO}_2$  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) ( $\pm 2$  ppm od propisane doze), za  $\text{NO}_2$  (1 ppm) i  $\text{FiO}_2$  ( $\pm 0,05$ ). 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 raspolaganju za manuelnu ventilaciju u slučajevima kao što su sukucija, 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/m<sup>3</sup>), a odgovarajuća granica za NO<sub>2</sub> je 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Obuka i primena*

Obuka bolničkog osoblja treba da uključuje sledeće ključne elemente.

Pravilno postavljanje i priključci

- Priključci na boci za gas i na respiratoru-krug između pacijenta i respiratora.

Rukovanje

- spisak provera pre upotrebe (niz koraka koje je potrebno sprovesti neposredno pre početka terapije svakog pacijenta u svrhu osiguravanja da sistem funkcioniše pravilno i da je očišćen od NO<sub>2</sub>)
- podešavanje aparata na pravilnu koncentraciju azot (II)-oksida koji će se primenjivati
- podešavanje NO, NO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub> 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 uređaja za praćenje NO, NO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>
- postupci za mesečnu proveru učinka sistema

#### *Praćenje stvaranja methemoglobina (MetHb)*

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 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 (NO<sub>2</sub>)*

Neposredno pre početka terapije svakog pacijenta, treba primeniti pravilan postupak da se sistem očisti od NO<sub>2</sub>. Koncentraciju NO<sub>2</sub> treba održavati na što nižem nivou i uvek < 0,5 ppm. Ako je NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, treba proveriti da li sistem za dostavljanje funkcioniše pravilno, analizator NO<sub>2</sub> treba ponovo kalibrisati i, ako je moguće, smanjiti Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) i/ili FiO<sub>2</sub>. Ako dođe do neočekivane promene u koncentraciji leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), treba proveriti da li sistem za dostavljanje funkcioniše pravilno i analizator treba ponovo kalibrisati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### 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 (engl. *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 ispitivanja 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 (engl. *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 ( $PaO_2$ ). 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 sprovesti 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.

##### Stvaranje methemoglobina

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

##### Stvaranje azot-dioksida ( $NO_2$ )

$NO_2$  se brzo stvara u mešavinama gasova koji sadrže azot (II)-oksid i  $O_2$ , azot (II)-oksid tako može da izazove zapaljenje ili oštećenje vazdušnih puteva. Dozu azot (II)-oksida treba smanjiti ako koncentracija  $NO_2$  pređe 0,5 ppm.

##### Dejstva 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 ispitivanjima 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 antikoagulacionu terapiju.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Na osnovu dostupnih podataka se ne mogu isključiti klinički značajne interakcije sa lekovima koji se koriste u terapiji hipoksične respiratorne insuficijencije. Postoji mogućnost aditivnog dejstva sa lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) na rizik od razvijanja methemoglobinemije sa supstancama donatorima azot (II)-oksida, u koje spadaju i natrijum-nitroprusid i nitroglicerol. Inhalirani azot (II)-oksid je bezbedno primenjen sa tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantom i visokofrekventnom respiracijom.

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

Postoji povećani rizik od stvaranja methemoglobina ako se supstance za koje se zna da imaju tendenciju za povećanje koncentracija methemoglobina primenjuju istovremeno sa azot (II)-oksidom (npr. alkil nitrati i sulfonamidi). Zato supstance za koje se zna da uzrokuju povećanje koncentracija methemoglobina treba koristiti oprezno tokom terapije inhalacijom azot (II)-oksidom. Prilokain, bilo da se primenjuje kao oralna, parenteralna ili formulacija sa lokalnim dejstvom, može uzrokovati methemoglobinemiju. Treba biti oprezan kada se lek Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) primenjuje u isto vreme kad i lekovi koji sadrže prilokain.

U prisustvu kiseonika, azot (II)-oksid brzo oksidira u derivate koji su toksični za bronhijalni epitel i alveolarno-kapilarnu membranu. Azot-dioksid (NO<sub>2</sub>) je glavno jedinjenje koje se formira i može izazvati zapaljenje i oštećenje disajnih puteva. Postoje i podaci dobijeni u ispitivanjima na životinjama koji ukazuju na povećanu sklonost infekcijama disajnih puteva nakon izlaganja niskom nivou NO<sub>2</sub>. Tokom terapije azot (II)-oksidom, koncentracija NO<sub>2</sub> treba da bude < 0,5 ppm pri dozi azot (II)-oksida < 20 ppm. Ako u bilo kom trenutku koncentracija NO<sub>2</sub> pređe 1 ppm, doza azot (II)-oksida se mora odmah smanjiti. Videti odeljak 4.2 za informacije o praćenju stvaranja azot-dioksida (NO<sub>2</sub>).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### 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 sprovedena ispitivanja plodnosti.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nije relevantno.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

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

U jednom kliničkom ispitivanju (NINOS), ispitivane grupe pacijenata su bile slične u smislu incidence i težine intrakranijalnog krvarenja, IV stepena krvarenja, periventrikularne leukomalacije, cerebralnog infarkta, epileptičnih napada za koje je potrebna antikonvulzivna terapija, pulmonalnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su navedene neželjene reakcije prijavljene prilikom primene leka Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) koje su dobijene iz probnog ispitivanja CINGRI na 212 novorođenčadi ili nakon stavljanja leka u promet kod novorođenčadi ( $\leq 1$  meseca).

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma česta	( $\geq 1/10$ )
Česta	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Povremena	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Retka	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Veoma retka	( $< 1/10000$ )
Nepoznata učestalost	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemija <sup>a</sup>	-	-	-
Kardiološki poremećaji	-	-	-	-	-	Bradikardija <sup>b</sup> (nakon naglog prekida terapije)
Vaskularni poremećaji	-	Hipotenzija <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	-	Atelektaza <sup>a</sup>	-	-	-	Hipoksija <sup>b,d</sup> Dispnea <sup>c</sup> Nelagodnost u grudima <sup>c</sup> Suvo grlo <sup>c</sup>
Poremećaji nervnog sistema	-	-	-	-	-	Glavobolja <sup>c</sup> Vrtoglavica <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Podaci iz kliničkih ispitivanja

<sup>b</sup> Podaci iz iskustva nakon stavljanja leka u promet

<sup>c</sup> Podaci iz iskustva nakon stavljanja leka u promet, iskustvo medicinskih radnika nakon slučajnog izlaganja

<sup>d</sup> Podaci iz ispitivanja bezbednosti nakon stavljanja leka u promet (engl. *Post Marketing Safety Surveillance*, PMSS), 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 predhodile kardiovaskularnom kolapsu.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Inhalaciona terapija azot (II)-oksidom može izazvati povećanje koncentracije 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)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Predoziranje lekom Azot oksid Messer 800 ppm (V/V) se manifestuje povećanjem koncentracije methemoglobina i NO<sub>2</sub>. Povećani NO<sub>2</sub> može izazvati akutno oštećenje pluća. Povećane koncentracije methemoglobina smanjuju kapacitet dostave kiseonika putem krvi.

### Terapija

U kliničkim ispitivanjima, nivoi NO<sub>2</sub> > 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 šifra:** R07AX01

### Mehanizam dejstva

Mnoge ćelije u organizmu proizvode azot (II)-oksid. On izaziva relaksaciju vaskularnih glatkih mišića time što se vezuje na hem komponentu citozolne 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.

### Farmakodinamska dejstva

Izgleda da inhalacija azot (II)-oksida povećava parcijalni arterijski pritisak kiseonika (PaO<sub>2</sub>) 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 normalan.

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 (engl. *congenital diaphragmatic hernia*, CDH) i pulmonalna hipoplazija. U tim stanjima, pulmonalna vaskularna rezistencija (engl. *pulmonary vascular resistance*, PVR) je visoka, a to dovodi do hipoksemije koja je sekundarna za desno - levi šant krvi kroz otvoreni *ductus arteriosus* i *foramen ovale*. Kod novorođenčadi sa PPHN, inhalacija azot (II)-oksida može da poboljša oksigenaciju (manifestovano značajnim povećanjem PaO<sub>2</sub>).



### 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.

U NINOS ispitivanju, 235 novorođenčadi sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom je bilo randomizovano da primi 100% O<sub>2</sub> sa (n = 114) ili bez (n = 121) azot (II)-oksida, većina u početnoj koncentraciji od 20 ppm i odvikavanjem što pre na manje doze, i medijanom trajanja izlaganju od 40 sati. Svrha ovog dvostruko slepog, randomizovanog, placebo kontrolisanog ispitivanja je bila da se ustanovi da li inhalirani azot (II)-oksid smanjuje pojavu smrtnih slučajeva i/ili uvođenje vantelesne membranske oksigenacije (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 definisan primarni parametar praćenja ishoda) su pokazali značajnu prednost za grupu lečenu azot (II)-oksidom (46% naspram 64%, p=0,006). Podaci dalje predlažu nedostatak dodatne koristi od veće doze azot (II)-oksida. Sličan broj prijavljenih neželjenih događaja se dogodio u obe grupe. Kontrolni pregledi uzrasta od 18 do 24 meseca su u obe grupe pokazali slične rezultate procene mentalne, motorne, audiološke i neurološke funkcije.

U CINGRI ispitivanju, 186 novorođenčadi rođenih u terminu i blizu datuma termina sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i bez hipoplazije pluća 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, i medijanom trajanja izlaganju od 44 sata. ECMO je bila prospektivno definisan primarni parametar praćenja ishoda. Značajno manjem broju novorođenčadi u grupi koja je primala azot (II)-oksid je bio potreban ECMO u poređenju sa kontrolnom grupom (31% naspram 57%, p < 0,001). Grupa koja je primala azot (II)-oksid je imala znatno poboljšanu oksigenaciju merenu pomoću PaO<sub>2</sub>, OI (oksidacioni indeks) i alveolarno-arterijski gradijent (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 događaja 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 ejekcionu frakciju desne komore. Ova dejstva vode do poboljšane cirkulacije krvi i oksigenacije u plućnoj cirkulaciji.

U INOT27 ispitivanju, 795 nedonoščadi gestacijske starosti (engl. *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 parametara praćenja, tj. smrt ili bronhopulmonalno oboljenje (engl. *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 telesnom masom pri rođenju kao promenljivom (p = 0,41). Ukupno je bilo 114 (28,9%) pojava intraventrikularnog krvarenja među onima koji su primali NO u poređenju sa 91 (22,9%) u kontrolnoj grupi novorođenčadi. Ukupan broj smrtnih slučajeva na 36 nedelja je bio malo veći u grupi koja je primala NO; 53/395 (13,4%) u poređenju sa 42/397 (10,6%) u kontrolnoj grupi. Ispitivanje 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 (engl. *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% naspram 95 (35,4%) p < 0,028. U ovom ispitivanju nisu primećeni nikakvi znaci povećanja neželjenih dejstava.

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

Azot (II)-oksid ima nespareni elektron, što molekul čini reaktivnim. U biološkim tkivima, azot (II)-oksid može da stvori peroksinitrit sa superoksidom (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), 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 ispoljava plućna farmakodinamska dejstva pri koncentracijama u disajnim putevima koje mogu biti male do 1 ppm.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa inhaliranim azot (II)-oksidom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za perzistentnu plućnu hipertenziju i druga pulmonalna srčana oboljenja (videti odeljak 4.2 'za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija i distribucija

Farmakokinetika azot (II)-oksida je ispitivana na odraslima. Azot (II)-oksid se resorbuje sistemski nakon inhalacije. Najveći deo prelazi u kapilarnu mrežu pluća gde se vezuje sa hemoglobinom koji je 60% do 100% zasićen kiseonikom. Pri ovom stepenu zasićenosti kiseonikom, azot (II)-oksid se prvenstveno 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

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  $10 \pm 9$  (SD) sati (medijana, 8 sati); međutim, jedan pacijent nije prešao 7% pre isteka 40 sati.

### Eliminacija

Nitrat je identifikovan kao predominantni metabolit azot (II)-oksida koji se izlučuje putem urina i predstavlja > 70% inhalirane 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**

Dejstva u pretkliničkim ispitivanjima su zabeležena samo pri izloženostima koje se smatraju znatno većim 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. Nije bilo očiglednih dokaza o karcinogenom dejstvu azot (II)-oksida pri izlaganju inhaliranim dozama do preporučene doze (20 ppm), kod pacova u trajanju od 20 sati dnevno u periodu do 2 godine. Nisu ispitivana izlaganja većim dozama.

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Azot.

## 6.2. Inkompatibilnost

U prisustvu kiseonika, azot (II)-oksid brzo formira azot-dioksid (NO<sub>2</sub>), videti odeljak 4.5.

## 6.3. Rok upotrebe

4 godine

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 50 °C.

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

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 uspravnom položaju, 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 korišćenje i 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 pakovanja

Lek se pakuje u aluminijumsku bocu za gas bez zavarnih šavova, kapaciteta 2 ili 10 litara (sa tirkizno-plavim vrhom boce i belim telom boce) napunjena pod pritiskom od 200 bara, opremljena RPV ventilom (*residual pressure valve*) od nerđajućeg čelika koji se koristi za otvaranje i zatvaranje boce za gas.

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

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 (i druga uputstva za rukovanje lekom)

### Uputstva za upotrebu/rukovanje lekom 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.
- Ventil treba da bude do kraja otvoren prilikom upotrebe, ali otvarati ga polako, bez primene sile.
- 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 ni koristiti niti popravljati. Vratiti distributeru/proizvođaču.
- Regulator pritiska ne treba zatezati kleštima, zbog rizika od oštećenja zaptivača.

Sva oprema, uključujući konektore, cevčice i strujna kola, koja se koriste za isporuku azot (II)-oksida, mora biti napravljena od materijala koji su kompatibilni sa gasom. Sa stanovišta korozije, sistem za isporuku može biti podeljen u dve zone: 1) od ventila boce za gas do ovlaživača (suvi gas) i 2) od ovlaživača do izlaza (vlažni gas koji može sadržati NO<sub>2</sub>). Ispitivanja pokazuju da su smeše suvog azot (II)-oksida kompatibilne sa većinom materijala. Međutim, prisustvo azot-dioksida i vlaga stvaraju agresivnu atmosferu. Od metala za izradu metalnih konstrukcija, jedino se preporučuje nerđajući čelik. Ispitani polimeri koji se mogu koristiti u sistemima za isporuku azot (II)-oksida uključuju polietilen (PE) i polipropilen (PP). Butil guma, poliamid i poliuretan ne bi trebalo koristiti. Politrifluorohloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer i politetrafluoretilen su se u velikoj meri koristili uz čist azot (II)-oksid i druge korozivne gasove. Smatrali su se veoma inertnim tako da testiranje nije bilo potrebno.

Instalacija cevovoda azot (II)-oksida na postrojenja za snabdevanje boca gasom, fiksne mreže i terminalne jedinice je zabranjeno.

Generalno, nema potrebe za čišćenjem viška gasa, međutim trebalo bi uzeti u obzir kvalitet ambijentalnog vazduha na radnom mestu i pratiti koncentracije NO ili NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> koje ne smeju biti veće od granica koje propisuje Zakon o radu. Slučajno izlaganje bolničkog osoblja azot (II)-oksidu je povezano sa neželjenim događajima (videti odeljak 4.8).

#### Uputstva za uklanjanje boce za gas

Kada se boca za gas isprazni, ne treba je odbaciti. Dobavljač će prikupiti prazne boce za gas.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MESSER TEHNOGAS AD BEOGRAD  
Banjički put 62  
Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, 1 x 2 L, (800 ppm (V/V)):  
515-01-03144-19-003

Azot oksid Messer 800 ppm (V/V), medicinski gas, komprimovani, 1 x 10 L, (800 ppm (V/V)):  
515-01-03145-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 03.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.05.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2020.