

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dušikov (II) oksid Messer 800 ppm (V/V) medicinski plin, stlačen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov (II) oksid (NO) 800 ppm (V/V).

Spremnik za plin od 2 litre napunjen pri apsolutnom tlaku od 200 bara sadrži 381 litru plina pod tlakom od 1 bara pri 15 °C.

Spremnik za plin od 10 litara napunjen pri apsolutnom tlaku od 200 bara sadrži 1903 litre plina pod tlakom od 1 bara pri 15 °C.

Spremnik za plin od 20 litara napunjen pri apsolutnom tlaku od 200 bara sadrži 3806 litara plina pod tlakom od 1 bara pri 15 °C.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, stlačen.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dušikov (II) oksid Messer, zajedno s potporom disanju i drugim odgovarajućim djelatnim tvarima, indiciran je:

- za liječenje novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 34 tjedna s hipoksičnim respiratornim zatajenjem povezanim s klinički ili ehokardiografski dokazanom plućnom hipertenzijom, kako bi se poboljšala oksigenacija i smanjila potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom
- kao dio liječenja perioperativne i postoperativne plućne hipertenzije povezane s operacijom srca u odraslih i novorođenčadi, dojenčadi i male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina, kako bi se selektivno smanjio plućni arterijski tlak i poboljšala funkcija desne klijetke te oksigenacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN)

Propisivanje dušikovog (II) oksida mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u intenzivnoj skrbi novorođenčadi. Propisivanje se treba ograničiti na one jedinice za neonatologiju koje su odgovarajuće osposobljene za uporabu sustava za dopremu dušikovog (II) oksida. Dušikov (II) oksid Messer smije se primijeniti samo kako je propisao neonatolog.

Dušikov (II) oksid Messer treba primijeniti kod ventilirane novorođenčadi za koju se očekuje da im je potrebna potpora > 24 sata. Dušikov (II) oksid Messer se smije primijeniti samo nakon optimizacije respiratorne potpore. To uključuje optimizaciju tidalnog volumena/tlakova i otvaranje kolabiranih

regija pluća (primjenom surfaktanta, ventilacijom visoke frekvencije i primjenom pozitivnog tlaka na kraju izdisaja).

Plućna hipertenzija povezana s operacijom srca

Propisivanje dušikovog (II) oksida mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u kardiorakalnoj anesteziji i intenzivnoj skrbi. Propisivanje se treba ograničiti na one kardiorakalne jedinice koje su odgovarajuće osposobljene za uporabu sustava za dopremu dušikovog (II) oksida. Dušikov (II) oksid Messer smije se primijeniti samo kako je propisao anesteziolog ili liječnik intenzivne skrbi.

Doziranje

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN)

Najveća preporučena doza lijeka Dušikov (II) oksid Messer iznosi 20 ppm (dijelova na milijun) i ta se doza ne smije prekoračiti. U ključnim kliničkim ispitivanjima početna doza bila je 20 ppm. Što je prije moguće, a unutar 4-24 sata terapije dozu treba postupno smanjiti na 5 ppm, uz uvjet da je arterijska oksigenacija odgovarajuća pri toj nižoj dozi. Terapiju inhalacijom dušikovog (II) oksida treba održati na 5 ppm sve dok se oksigenacija novorođenčeta ne poboljša, tako da FiO_2 (frakcija udahnutog kisika) bude $< 0,60$.

Liječenje može trajati do 96 sati ili dok se ne otkloni postojeća desaturacija kisikom i novorođenče bude spremno za odvikavanje od terapije lijekom Dušikov (II) oksid Messer. Trajanje terapije varira, ali obično je kraće od četiri dana. U slučaju da se inhalacijom dušikovog (II) oksida ne postigne odgovor, vidjeti dio 4.4.

Odvikavanje

S pokušajima odvikavanja od terapije lijekom Dušikov (II) oksid Messer treba započeti nakon što se potpora disanju značajno smanji ili nakon 96 sati terapije. Kada se odluči prekinuti terapiju inhalacijom dušikovog oksida, dozu treba smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta do jedan sat. Ako tijekom primjene lijeka Dušikov (II) oksid Messer u dozi od 1 ppm nema promjene u oksigenaciji, FiO_2 treba povećati za 10%, prekinuti primjenu lijeka Dušikov (II) oksid Messer, a novorođenčad pomno motriti zbog moguće pojave znakova hipoksemije. Ako se oksigenacija smanji $> 20\%$, terapiju lijekom Dušikov (II) oksid Messer treba nastaviti dozom od 5 ppm, a prekid terapije ponovno pokušati nakon 12 do 24 sata. Novorođenčad koja se ne može odviknuti od terapije lijekom Dušikov (II) oksid Messer nakon 4 dana, treba pažljivo dijagnostički pregledati zbog mogućeg postojanja drugih bolesti.

Plućna hipertenzija povezana s operacijom srca

Dušikov (II) oksid Messer se smije primjenjivati samo nakon optimizacije konzervativne potpore. U kliničkim ispitivanjima dušikov (II) oksid davan je uz druge standardne režime liječenja u perioperativnom razdoblju, uključujući inotropne i vazoaktivne lijekove. Dušikov (II) oksid Messer treba primjenjivati uz pomno praćenje hemodinamike i oksigenacije.

Novorođenčad, dojenčad i mala djeca, djeca i adolescenti, u dobi od 0 do 17 godina

Početna doza inhalacijskog dušikovog (II) oksida iznosi 10 ppm (dijelova na milijun) inhalacijskog plina. Ako niža doza ne omogući dostatne kliničke učinke, doza se može povećati do 20 ppm. Treba primijeniti najmanju učinkovitu dozu, i ako pri toj nižoj dozi vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i sistemske arterijske oksigenacije ostanu zadovoljavajuće, dozu treba postupno smanjivati do 5 ppm.

Nema dovoljno kliničkih podataka koji podupiru tu predloženu dozu za dob od 12 do 17 godina.

Odrasli

Početna doza inhalacijskog dušikovog (II) oksida iznosi 20 ppm (dijelova na milijun) inhalacijskog plina. Ako niža doza ne omogući dostatne kliničke učinke, doza se može povećati do 40 ppm. Treba

primijeniti najmanju učinkovitu dozu, i ako pri toj nižoj dozi vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i sistemske arterijske oksigenacije ostanu zadovoljavajuće, dozu treba postupno smanjivati do 5 ppm. Učinci inhalacijskog dušikovog (II) oksida su brzi; smanjenje plućnog arterijskog tlaka i poboljšana oksigenacija opaze se unutar 5-20 minuta. U slučaju nedovoljnog odgovora, doza se može titrirati nakon najmanje 10 minuta.

Ako nikakvi korisni fiziološki učinci nisu vidljivi nakon pokušaja terapije od 30 minuta, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja.

Liječenje može započeti u bilo kojem trenutku tijekom perioperativnog razdoblja da se snizi plućni tlak. U kliničkim ispitivanjima liječenje je često bilo započeto prije odvajanja od kardiopulmonalne prenosnice. Tijekom perioperativnog razdoblja, inhalacijski dušikov (II) oksid bio je davan u trajanju do 7 dana, ali liječenje najčešće traje od 24 do 48 sati.

Odvikavanje

S pokušajima odvikavanja od lijeka Dušikov (II) oksid Messer zajedno s odvikavanjem od ventilacijske te inotropne potpore treba početi čim se stabilizira hemodinamika. Prekid terapije inhalacijskim dušikvim oksidom treba provoditi postepeno. Dozu treba postupno smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta uz pomno praćenje sistemskog i centralnog tlaka, a zatim sustav treba isključiti. Odvikavanje treba pokušavati najmanje svakih 12 sati kada je bolesnik stabilan na maloj dozi lijeka Dušikov (II) oksid Messer.

Prebrzo odvikavanje od terapije inhalacijskim dušikvim (II) oksidom nosi rizik od povratnog (*rebound*) povećanja plućnog arterijskog tlaka, uz posljedičnu nestabilnost cirkulacije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dušikov (II) oksid Messer u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedna nisu još ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za endotraheopulmonalnu primjenu.

Dušikov (II) oksid daje se bolesniku putem mehaničke ventilacije nakon razrijeđivanja mješavinom kisik/zrak, uporabom odobrenog (s oznakom CE) sustava za dopremu dušikovog (II) oksida. Prije započinjanja terapije, tijekom podešavanja sustava, pazite da postavke uređaja budu usklađene s koncentracijom plina u spremniku za plin.

Sustav za dopremu mora omogućiti stalnu koncentraciju inhalacijskog lijeka Dušikov (II) oksid Messer bez obzira na respirator. Uz respirator kontinuiranog protoka za novorođenčad, to se može postići infundiranjem niskog protoka lijeka Dušikov (II) oksid Messer u inspiracijski ogranak kruga respiratora. Ventilacija novorođenčeta s intermitentnim protokom može biti povezana sa skokovima u koncentraciji dušikovog (II) oksida. Sustav za dopremu dušikovog (II) oksida kod ventilacije intermitentnog protoka mora biti odgovarajući kako bi se izbjegli skokovi u vrijednostima koncentracije dušikovog (II) oksida.

Koncentracija udahnutog lijeka Dušikov (II) oksid Messer mora se kontinuirano mjeriti u inspiracijskom ogranku kruga blizu bolesnika. Na istom mjestu nužno je mjeriti i koncentraciju dušikovog dioksida (NO_2) i FiO_2 kalibriranim i odobrenim (s oznakom CE) opremom za praćenje. Za bolesnikovu sigurnost, moraju se postaviti odgovarajući alarmi za Dušikov (II) oksid Messer (± 2 ppm propisane doze), NO_2 (1 ppm), i FiO_2 ($\pm 0,05$). Tlak u spremniku za plin s lijekom Dušikov (II) oksid Messer mora biti vidljiv kako bi se spremnik za plin pravovremeno zamijenio bez neželjenog prekida terapije, a na raspolaganju moraju biti i rezervni spremnici s plinom za pravovremenu zamjenu.

Terapija lijekom Dušikov (II) oksid Messer mora biti na raspolaganju za ručnu ventilaciju u slučaju sukcije, prijevoza bolesnika i oživljavanja.

U slučaju kvara sustava ili nestanka električne struje, na raspolaganju treba biti rezervni akumulator za napajanje i rezervni sustav za dopremu dušikovog (II) oksida. Napajanje opreme za praćenje električnom energijom mora biti neovisno o radu uređaja za dopremu.

Gornja granica izloženosti osoblja dušikovom oksidu (srednja izloženost), kako je definirano zakonom o radu u većini država, iznosi 25 ppm tijekom 8 sati (30 mg/m^3), a odgovarajuća granica za NO_2 je 2-3 ppm ($4\text{-}6 \text{ mg/m}^3$).

Osposobljavanje za uporabu

Slijede ključni elementi koje treba obuhvatiti pri osposobljavanju bolničkog osoblja.

Pravilno podešavanje i spajanje

- spajanje sa spremnikom s plinom i respiracijskim krugom između bolesnika i respiratora.

Rad

- postupak provjere prije uporabe (niz koraka koje je potrebno provesti za svakog bolesnika neposredno prije započinjanja liječenja kako bi se osiguralo da sustav pravilno radi i da je pročišćen od NO_2)
- podešavanje uređaja za primjenu pravilne koncentracije dušikovog oksida
- podešavanje najviše i najniže granice alarma za praćenje NO , NO_2 i O_2
- uporaba ručnog rezervnog sustava za dopremu
- postupci za pravilnu zamjenu spremnika s plinom i sustava pročišćavanja
- alarmi za rješavanje problema
- kalibracija praćenja NO , NO_2 i O_2
- postupci mjesečnih provjera rada sustava.

Praćenje stvaranja methemoglobina (MetHb)

Poznato je da novorođenčad i dojenčad imaju smanjenu aktivnost methemoglobin reduktaze u usporedbi s odraslim osobama. Razinu methemoglobina treba mjeriti unutar jednog sata od započinjanja terapije lijekom Dušikov (II) oksid Messer primjenom analizatora koji može pouzdano razlikovati fetalni hemoglobin od methemoglobina. Ako je razina methemoglobina $> 2,5\%$, dozu lijeka Dušikov (II) oksid Messer treba smanjiti i razmotriti mogućnost primjene reducirajućih lijekova, kao što je metilensko modrilo. Iako nije uobičajeno da se razina methemoglobina značajno povisi ako je prva razina niska, iz predostrožnosti treba ponavljati mjerenja methemoglobina svakih jedan do dva dana.

U odraslih u kojih će se provesti operacija srca, razinu methemoglobina treba mjeriti unutar jednog sata od započinjanja terapije lijekom Dušikov (II) oksid Messer. Ako se frakcija methemoglobina povisi do razine koja potencijalno ugrožava adekvatnu opskrbu kisikom, dozu lijeka Dušikov (II) oksid Messer treba smanjiti i razmotriti mogućnost primjene reducirajućih lijekova kao što je metilensko modrilo.

Praćenje stvaranja dušikovog dioksida (NO_2)

Neposredno prije započinjanja terapije, za svakog se bolesnika mora provesti pravilni postupak pročišćavanja sustava od NO_2 . Koncentraciju NO_2 treba održavati najnižom mogućom i uvijek $< 0,5 \text{ ppm}$. Ako je $\text{NO}_2 > 0,5 \text{ ppm}$, potrebno je provjeriti da ne postoji kvar u sustavu za dopremu, analizator NO_2 treba ponovno kalibrirati, a koncentraciju lijeka Dušikov (II) oksid Messer i/ili FiO_2 ako je moguće, smanjiti. U slučaju neočekivane promjene u koncentraciji lijeka Dušikov (II) oksid Messer, potrebno je provjeriti da ne postoji kvar u radu sustava za dopremu, a analizator ponovno kalibrirati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Novorođenčad za koju je ustanovljen desno-lijevi ili značajni lijevo-desni shunt.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nezadovoljavajući odgovor

Ako je prema prosudbi klinički odgovor nezadovoljavajući 4-6 sati poslije početka primjene lijeka Dušikov (II) oksid Messer, treba razmotriti sljedeće:

Za bolesnike koji se upućuju u drugu bolnicu, potrebno je osigurati dostupnost dušikovog oksida tijekom prijevoza kako bi se spriječilo pogoršanje njihova stanja uslijed akutnog prekida primjene lijeka Dušikov (II) oksid Messer. Sustav za spašavanje kao što je izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO prema engl. *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*), ako je dostupan, treba uzeti u obzir u slučaju stalnog pogoršanja ili izostanka poboljšanja, definiranog lokalnim kriterijima.

Posebne populacije bolesnika

U kliničkim ispitivanjima djelotvornost primjene inhalacijskog dušikovog oksida nije dokazana u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom.

U slučaju lijevo-desnog shunta, terapija inhalacijskim dušikovima oksidom može pogoršati srčanu insuficijenciju. To je posljedica neželjene plućne vazodilatacije koju uzrokuje inhalacijski dušikov (II) oksid, što rezultira daljnjim povećanjem već postojeće plućne hiperperfuzije i potencijalno dovodi do anterogradnog ili retrogradnog zatajenja srca. Stoga se prije primjene dušikovog oksida preporučuje provesti kateterizaciju plućne arterije ili ehokardiografski pregled centralne hemodinamike. Inhalacijski dušikov (II) oksid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompleksnom srčanom manom, u kojih je visoki tlak u plućnoj arteriji važan za održavanje cirkulacije.

Također, inhalacijski dušikov (II) oksid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompromitiranom funkcijom lijeve klijetke i povišenim početnim tlakom u plućnim kapilarama jer u njih može postojati povećani rizik od razvoja srčanog zatajenja (npr. plućnog edema).

Prekid terapije

Dozu lijeka Dušikov (II) oksid Messer ne smije se prekinuti naglo, jer to može rezultirati povećanjem plućnog arterijskog tlaka (PAP) i/ili pogoršanjem oksigenacije krvi (PaO_2). Pogoršanje oksigenacije i povišenje plućnog arterijskog tlaka može se također pojaviti u novorođenčadi bez vidljivog odgovora na lijek Dušikov (II) oksid Messer. Odvikavanje od inhalacijskog dušikovog oksida treba provoditi s oprezom. Za bolesnike koji se zbog dodatnog liječenja prevoze u druge ustanove i koji moraju nastaviti primati inhalacijski dušikov (II) oksid, potrebno je osigurati neprekinutu opskrbu dušikovog oksida tijekom prijevoza. Liječnici moraju imati pristup do bolesnikova kreveta i do rezervnog sustava za dopremu dušikovog (II) oksida.

Stvaranje methemoglobina

Veliki dio dušikovog oksida za inhalaciju apsorbira se sistemski. Krajnji produkti dušikovog oksida koji uđu u sistemsku cirkulaciju uglavnom su methemoglobin i nitrat. Potrebno je pratiti koncentracije methemoglobina u krvi, vidjeti dio 4.2.

Stvaranje dušikovog dioksida (NO₂)

NO₂ brzo nastaje u plinskim smjesama koje sadrže dušikov (II) oksid i O₂, i na taj način dušikov (II) oksid može prouzročiti upalu i oštećenje dišnih puteva. Dozu dušikovog oksida treba smanjiti ako koncentracija NO₂ prelazi 0,5 ppm.

Učinci na trombocite

Na životinjskim modelima pokazano je da dušikov (II) oksid može djelovati na hemostazu, što rezultira duljim vremenom krvarenja. U ljudi, u odraslih osoba, podaci su suprotni, a u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima nije bilo povećanja komplikacija s krvarenjem u donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem.

Kad se lijek Dušikov (II) oksid Messer primjenjuje dulje od 24 sata, preporučuje se redovito praćenje hemostaze i mjerenje vremena krvarenja u bolesnika s funkcionalnim ili kvantitativnim anomalijama trombocita, niskim faktorima zgrušavanja ili u onih koji primaju antikoagulantnu terapiju.

Plućna venookluzivna bolest

Zabilježeni su slučajevi plućnog edema opasnog po život pri primjeni dušikovog (II) oksida u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću. Stoga je potrebno pažljivo procijeniti mogućnost venookluzivne bolesti ako se pojave znakovi plućnog edema nakon primjene dušikovog (II) oksida u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Ako se bolest potvrdi, liječenje treba prekinuti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Na temelju dostupnih podataka ne može se isključiti klinički značajna interakcija s drugim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju hipoksičnog respiratornog zatajenja. Kad se Dušikov (II) oksid Messer primjenjuje s tvarima koji su donori dušikovog oksida, uključujući natrijev nitroprusid i nitroglicerol, može postojati aditivni učinak na rizik od razvoja methemoglobinemije. Sigurna je primjena inhalacijskog dušikovog (II) oksida s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantom i visokofrekventnom ventilacijom.

Kombinirana primjena s drugim vazodilatatorima (npr. sildenafil) nije opsežno ispitana. Dostupni podaci pretpostavljaju aditivne učinke na centralnu cirkulaciju, tlak plućne arterije i funkciju desne klijetke. Potreban je oprez kad se inhalacijski dušikov (II) oksid kombinira s drugim vazodilatatorima koji djeluju preko sustava cikličkog gvanozinmonofosfata (cGMP) ili cikličkog adenozinmonofosfata (cAMP).

Postoji povećan rizik od stvaranja methemoglobina ako se s dušikvim oksidom istodobno primjenjuju tvari za koje je ustanovljena tendencija povećanja koncentracija methemoglobina (npr. alkilni nitrati i sulfonamidi). Stoga za vrijeme terapije inhalacijskim dušikvim oksidom treba oprezno primjenjivati tvari za koje se zna da uzrokuju povećane koncentracije methemoglobina. Prilokain može prouzročiti methemoglobinemiju bilo da je primijenjen u oralnim, parenteralnim ili topikalnim pripravcima. Treba postupati pažljivo kad se Dušikov (II) oksid Messer daje istodobno s lijekovima koji sadrže prilokain.

U prisutnosti kisika, dušikov (II) oksid brzo oksidira u derivate koji su toksični za epitel bronhija i alveolokapilarne membrane. Uglavnom nastaje dušikov dioksid (NO₂) i može prouzročiti upalu i oštećenje dišnih puteva. Postoje i podaci dobiveni na životinjama koji pokazuju povećanu osjetljivost na infekcije dišnih puteva pri izlaganju niskim koncentracijama NO₂. Tijekom liječenja dušikvim oksidom, koncentracija NO₂ treba biti < 0,5 ppm, u rasponu doze dušikovog oksida < 20 ppm. Ako u bilo kojem trenutku koncentracija NO₂ premaši 1 ppm, dozu dušikovog oksida treba odmah smanjiti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o praćenju NO₂.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o uporabi dušikovog oksida u trudnica. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dušikov (II) oksid u majčino mlijeko u ljudi.

Dušikov (II) oksid Messer ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nagli prekid u primjeni inhalacijskog dušikovog oksida može prouzročiti povratnu (*rebound*) reakciju; smanjenje oksigenacije i povećanje centralnog tlaka te posljedično smanjenje sistemskog krvnog tlaka. Povratna reakcija najčešća je nuspojava povezana s kliničkom uporabom inhalacijskog dušikovog oksida. Ta se reakcija može opaziti rano, ali i kasnije tijekom terapije.

U jednom kliničkom ispitivanju (NINOS), terapijske skupine (NO naspram placebo) bile su slične s obzirom na incidenciju i težinu intrakranijalne hemoragije, hemoragije IV. stupnja, periventrikularne leukomalacije, cerebralnog infarkta, napadaja koji zahtijevaju antikonvulzivnu terapiju, plućne hemoragije ili gastrointestinalne hemoragije.

Tablični popis nuspojava

Tablica ispod prikazuje nuspojave koje su zabilježene uz primjenu inhalacijskog dušikovog oksida u ispitivanju CINGRI, provedenom na 212 novorođenčeta, ili u novorođenčadi (u dobi od ≤ 1 mjeseca) poslije stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti određene su prema sljedećem pravilu:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija ^a	-	methemoglobinemija ^a	-	-	-
Srčani poremećaji	-	-	-	-	-	bradikardija ^b (nakon naglog prekida terapije)
Krvožilni poremećaji	-	hipotenzija ^{a,b,d}	-	-	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	-	atelektaza ^a	-	-	-	hipoksija ^{b,d} dispneja ^c nelagoda u prsištu ^c suho grlo ^c
Poremećaji živčanog sustava	-	-	-	-	-	glavobolja ^c omaglica ^c

^a Ustanovljeno u kliničkom ispitivanju.

^b Ustanovljeno u iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

^c Iz iskustva zdravstvenog osoblja prilikom slučajnog izlaganja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

^d Podaci nadzora sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (PMSS, engl. *Post Marketing Safety Surveillance*), učinci povezani s akutnim prekidom primjene lijeka i/ili kvarovima sustava za dopremu. Opisane su brze povratne reakcije kao što su pojačana plućna vazokonstrikcija i hipoksija poslije iznenadnog prekida terapije inhalacijskim dušikovim oksidom, koje su uzrokovala kardiovaskularni kolaps.

Opis izabranih nuspojava

Terapija inhalacijskim dušikovim oksidom može prouzročiti povećanje razine methemoglobina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predoziranje lijekom Dušikov (II) oksid Messer manifestira se povišenjem razine methemoglobina i NO₂. Povećanje NO₂ može prouzročiti akutnu ozljedu pluća. Povećanje methemoglobina smanjuje sposobnost dopreme kisika cirkulacijom.

Zbrinjavanje

U kliničkim ispitivanjima, razine NO₂ > 3 ppm ili razine methemoglobina > 7% liječene su smanjivanjem doze ili prekidom primjene inhalacijskog dušikovitog oksida.

Methemoglobinemija koja se ne povuče nakon smanjenja doze ili prekida terapije može se liječiti intravenskom primjenom vitamina C, intravenskom primjenom metilenskog modrila ili transfuzijom krvi ovisno o kliničkom stanju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za dišni sustav, ATK oznaka: R07AX01.

Mehanizam djelovanja

Dušikov (II) oksid je spoj koji se stvara u mnogim stanicama u tijelu. Vezanjem na hem skupinu citosolne gvanilat ciklaze, aktiviranjem gvanilat ciklaze i povećanjem međustanične koncentracije cikličkog gvanozin- 3',5'-monofosfata, opušta glatke vaskularne mišiće, što zatim dovodi do vazodilatacije. Kad se udiše, dušikov (II) oksid uzrokuje selektivnu plućnu vazodilataciju.

Farmakodinamički učinci

Čini se da inhalacijski dušikov (II) oksid povećava parcijalni tlak kisika u arterijama (PaO_2) širenjem plućnih krvnih žila u bolje ventiliranim dijelovima pluća, čime se plućni protok krvi preusmjerava dalje od plućnih regija s malim omjerima ventilacije/perfuzije (V/Q) prema regijama s normalnim omjerima.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN) nastaje kao primarna razvojna greška ili kao stanje koje je posljedica drugih bolesti, kao što su sindrom aspiracije mekonija, pneumonija, sepsa, bolest hijalinih membrana, prirođena dijafragmalna hernija i plućna hipoplazija. U tim stanjima, plućni vaskularni otpor je visok, što rezultira hipoksemijom kao posljedicom desno-lijevog shunta kroz *ductus arteriosus* i *foramen ovale*. U novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom, inhalacijski dušikov (II) oksid može poboljšati oksigenaciju (što pokazuje značajno povećanje PaO_2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost inhalacijskog dušikovog oksida istraživana je u donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem koje je posljedica različitih etiologija.

U ispitivanju NINOS, 235 novorođenčadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem bilo je randomizirano u skupine koje su primale 100% O_2 s dušikovim oksidom ($n = 114$) ili bez dušikovog oksida ($n = 121$), većinom pri početnoj koncentraciji od 20 ppm koja je snižavana na manje doze koliko je bilo moguće, s medijanom trajanja izloženosti od 40 sati. Cilj toga dvostruko slijepog, randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja, bio je odrediti hoće li inhalacijski dušikov (II) oksid smanjiti smrtnost i/ili potrebu za primjenom izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO). U novorođenčadi u kojih je pri 20 ppm odgovor bio manji od potpunog, procjenjivao se odgovor pri 80 ppm dušikovog oksida ili kontrolnog plina. Kombinirana incidencija smrtnih slučajeva i/ili započinjanja terapije ECMO (unaprijed definiran primarni ishod) pokazala je značajnu prednost za skupinu liječenu dušikovim oksidom (46% naspram 64%, $p = 0,006$). Podaci su nadalje pokazali nedostatak dodatnih koristi pri višoj dozi dušikovog oksida. Stope incidencije opaženih nuspojava bile su slične u obje skupine. Pregledi u dobi od 18 do 24 mjeseca tijekom praćenja pokazali su slične rezultate između obje skupine s obzirom na procjenu mentalne, motoričke, audiološke i neurološke funkcije.

U ispitivanju CINRGI, 186 donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem i bez hipoplazije bilo je randomizirano u skupine koje su primale ili dušikov (II) oksid ($n = 97$) ili plin dušik (placebo; $n = 89$) u početnoj dozi od 20 ppm koja je snižavana do 5 ppm u razdoblju od 4 do 24 sata s medijanom trajanja izloženosti od 44 sata. Unaprijed definiran primarni ishod bila je terapija ECMO. Značajno manji broj novorođenčadi iz skupine koja je primala dušikov (II) oksid trebao je ECMO u usporedbi s kontrolnom skupinom (31% naspram 57%, $p < 0,001$). Skupina koja je primala dušikov (II) oksid imala je značajno bolju oksigenaciju mjerenu kao PaO_2 , OI (oksigenacijski indeks), i alveolarno-arterijski gradijent ($p < 0,001$ za sve parametre). Od 97 bolesnika

liječenih dušikovim oksidom, 2 (2%) bolesnika povučena su iz ispitivanja zbog koncentracije methemoglobina > 4%. Učestalost i broj nuspojava bile su slične u obje ispitivane skupine.

U bolesnika podvrgnutih operaciji srca, često je opaženo povećanje plućnog arterijskog tlaka zbog pulmonalne vazokonstrikcije. Pokazalo se da inhalacijski dušikov (II) oksid selektivno smanjuje plućni vaskularni otpor i smanjuje povećani plućni arterijski tlak. To može povećati ejekcijsku frakciju desne klijetke. Ti učinci zauzvrat vode do bolje cirkulacije krvi i oksigenacije u pulmonalnoj cirkulaciji.

U ispitivanju INOT27, 795 nedonoščadi (gestacijska dob < 29 tjedana) s hipoksičnim respiratornim zatajenjem bilo je randomizirano u skupine koje su primale ili dušikov (II) oksid (n = 395) u dozi od 5 ppm ili dušik (placebo n = 400), s početkom unutar prva 24 sata života i liječeni su najmanje 7 dana, do 21 dana. Primarni ishod, kombinirani rezultati djelotvornosti s obzirom na broj smrtnih slučajeva ili bronhopulmonalnu bolest (BPD) u 36. tjednu gestacijske dobi, nije bio značajno različit između skupina, čak i s podešavanjem za gestacijsku dob kao kovarijantom (p = 0,40) ili s tjelesnom težinom pri porođaju kao kovarijantom (p = 0,41). Intraventrikularna hemoragija pojavila se u sveukupno 114 slučajeva (28,9%) među onima liječenim dušikovim oksidom u usporedbi s 91 slučajem (22,9%) među kontrolnom novorođenčadi. Sveukupni broj smrtnih slučajeva u 36. tjednu bio je nešto viši u skupini koja je primala dušikov (II) oksid; 53/395 (13,4%) u usporedbi s 42/397 (10,6%) u kontrolnoj skupini. Ispitivanje INOT25, u kojem su se ispitali učinci dušikovog oksida u nedonoščadi s hipoksijom, nije pokazalo poboljšanje u žive novorođenčadi bez bronhopulmonalne bolesti. Međutim, u tom ispitivanju nije opažena razlika u incidenciji intraventrikularne hemoragije ili smrti. Ispitivanje BALLR1, u kojem su se također procjenjivali učinci dušikovog oksida u nedonoščadi, ali uz početak primjene dušikovog oksida 7. dana pri dozi od 20 ppm, ustanovilo je značajan porast u broju preživjele novorođenčadi bez bronhopulmonalne bolesti u gestacijskoj dobi od 36 tjedana, 121 (45%) naspram 95 (35,4%) p < 0,028. U ovom ispitivanju nije opažen porast nuspojava.

Dušikov (II) oksid kemijski reagira s kisikom i nastaje dušikov dioksid.

Dušikov (II) oksid ima nespareni elektron, zbog čega je ta molekula reaktivna. U biološkom tkivu, dušikov (II) oksid može sa superoksidom (O₂⁻) stvoriti peroksinitrit, nestabilan spoj koji može uzrokovati oštećenje tkiva daljnjim redoks-reakcijama. Osim toga, dušikov (II) oksid ima afinitet za metaloproteine, a može i reagirati sa SH-skupinama proteina, stvarajući nitrozilne spojeve. Klinički značaj ove kemijske reaktivnosti dušikovog (II) oksida u tkivima nije poznat. Ispitivanja pokazuju da dušikov (II) oksid ima farmakodinamičke učinke u plućima kad je prisutan u dišnim putevima u koncentraciji od samo 1 ppm.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s inhalacijskim dušikovim oksidom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u perzistentnoj plućnoj hipertenziji i drugim pulmonalnim srčanim bolestima. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetika dušikovog oksida ispitivana je u odraslih osoba. Dušikov (II) oksid apsorbira se sistemski nakon inhalacije. Većina prelazi u plućnu kapilarnu mrežu gdje se veže s hemoglobinom koji je 60% do 100% zasićen kisikom. Pri toj razini zasićenosti kisikom, dušikov (II) oksid se prvenstveno veže s oksihemoglobinom i stvara methemoglobin i nitrat. Pri niskoj zasićenosti kisikom, dušikov (II) oksid može se vezati s deoksihemoglobinom i prolazno stvarati nitrozilhemoglobin, koji se prilikom izlaganja kisiku pretvara u dušične okside i methemoglobin. Unutar dišnog sustava, dušikov (II) oksid se može vezati s kisikom i stvarati dušikov dioksid, i vodom te stvarati nitrit, a ti spojevi stupaju u interakciju s oksihemoglobinom i stvaraju methemoglobin i nitrat. Dakle, krajnji produkti dušikovog oksida koji uđu u sistemsku cirkulaciju uglavnom su methemoglobin i nitrat.

Biotransformacija

Dispozicija methemoglobina u novorođenčadi s respiratornim zatajenjem, istraživana je kao funkcija vremena i izloženosti koncentraciji dušikovog oksida. Koncentracije methemoglobina povećavaju se tijekom prvih 8 sati izlaganja dušikom oksidu. Srednje vrijednosti razine methemoglobina ostale su ispod 1% u skupini koja je primala placebo te u skupinama koje su primale dušikov (II) oksid od 5 ppm i 20 ppm, ali su dosegle približno 5% u skupini koja je primala 80 ppm dušikovog oksida. Razine methemoglobina > 7% bile su dosegnute samo u bolesnika koji su primali 80 ppm, a činili su 35% te skupine. U tih 13 bolesnika prosječno vrijeme u kojem je dosegnuta vršna vrijednost methemoglobina bilo je 10 ± 9 (SD) sati (medijan 8 sati); ali jedan bolesnik nije premašio 7% do 40 sati.

Eliminacija

Kao prevladavajući metabolit dušikovog oksida koji se izlučuje mokraćom, ustanovljen je nitrat i na njega otpada > 70% inhaliranog dušikovog oksida. Nitrat se iz plazme uklanja putem bubrega brzinom sličnoj brzini glomerularne filtracije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje se smatraju znatno većima od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Akutna toksičnost povezana je s anoksijom koja je posljedica povišenih razina methemoglobina.

Dušikov (II) oksid genotoksičan je u nekim testiranim sustavima. Nije bilo vidljivih dokaza kancerogenog učinka u štakora pri inhalacijskoj izloženosti do razine preporučene doze (20 ppm) tijekom 20 sati na dan u trajanju do dvije godine. Više izloženosti nisu ispitane.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

U prisutnosti kisika, NO brzo stvara NO₂, vidjeti dio 4.5.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 50 °C.

Obavezno je pridržavati se svih odredbi o rukovanju posudama pod tlakom.

Čuvati u originalnom spremniku za plin. Nemojte sadržaj originalnog spremnika s plinom pretakati u drugi spremnik za plin.

Spremnike s plinom čuvajte u dobro prozračivanim prostorijama ili na otvorenom, u prozračnim natkrivenim spremištima gdje su zaštićeni od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

Zaštitite spremnike za plin od udara, padova, oksidirajućih i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnik s plinom treba držati u prozračnom, čistom i zaključanom prostoru, namijenjenom samo za čuvanje medicinskih plinova. Unutar toga prostora, potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika s dušikovim oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik s plinom treba biti stavljen na mjesto koje je opremljeno odgovarajućom opremom koja spremnik za plin drži u uspravnom položaju.

Prijevoz spremnika s plinom

Spremnik s plinom treba prevoziti u odgovarajućoj opremi kako bi ih se zaštitilo od udara i padova. Pri prijevozu bolesnika liječenih lijekom Dušikov (II) oksid Messer, između bolnica ili unutar bolnice, spremnici s plinom trebaju biti smješteni u za to namijenjenom prostoru, učvršćeni tako da budu u uspravnom položaju i da se izbjegne rizik od pada spremnika za plin ili od neprimjerenog izlaska plina. Posebnu pažnju treba također posvetiti učvršćivanju regulatora tlaka kako bi se izbjegao rizik od slučajnog loma.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski spremnici za plin od 2 litre, 10 litara i 20 litara (označeni tirkizno plavom trakom pri vrhu i s bijelim tijelom spremnika za plin) napunjeni pod tlakom od 200 bara, opremljeni ventilom od nehrđajućeg čelika za rezidualni tlak s posebnim izlaznim spojem.

Kapacitet spremnika za količinu vode [l]	Ekvivalent količini plinovitog dušikovog oksida u litrama pri 1 baru te na temperaturi od 15°C
2	381
10	1903
20	3806

Veličine pakiranja:

aluminijski spremnik za plin od 2 litre

aluminijski spremnik za plin od 10 litara

aluminijski spremnik za plin od 20 litara

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu/rukovanje lijekom Dušikov (II) oksid Messer

Kada se spremnik za plin s lijekom Dušikov (II) oksid Messer spaja na sustav za dopremu, uvijek treba osigurati da koncentracija u spremniku bude jednaka onoj za koju je sustav podešen.

Kako bi se izbjegle sve nezgode, neophodno se pridržavati sljedećih uputa:

- prije uporabe treba provjeriti da je oprema u dobrom stanju
- spremnik s plinom treba smjestiti učvršćene u za to namijenjen prostor, kako bi se izbjeglo neočekivano padanje
- ventil se ne smije otvoriti naglo; treba ga otvarati polako
- spremnik s plinom kojem ventil nije zaštićen kapicom ili ovojnicom, ne smije se upotrijebiti

- prije svake uporabe regulator tlaka treba pročitati smjesom dušika i dušikovog (II) oksida kako bi se spriječilo udisanje dušikovog dioksida
- neispravan ventil ne smije se upotrebljavati niti popravljati. Vratite distributeru/proizvođaču.
- regulator tlaka ne smije se zatezati kliještima zbog rizika od lomljenja brtve

Sva oprema, uključujući konektore, cijevi i krugove koji se koriste u isporuci dušikovog (II) oksida, mora biti napravljena od materijala kompatibilnih s tim plinom. U pogledu korozije, sustav opskrbe može se podijeliti u dvije zone: 1) od ventila spremnika s plinom do ovlaživača (suhi plin) i 2) od ovlaživača do izlaza (vlažan plin koji može sadržavati NO₂). Testovi pokazuju da se mješavine sa suhim dušikvim (II) oksidom mogu koristiti s većinom materijala. Međutim, dušikov dioksid u prisutnosti vlage stvara agresivnu atmosferu. Od metalnih građevnih materijala može se preporučiti samo nehrđajući čelik. Ispitani polimeri koji se mogu koristiti u sustavima za primjenu dušikovog (II) oksida uključuju polietilen (PE) i polipropilen (PP). Butilna guma, poliamid i poliuretan ne smiju se koristiti. Politrifluorokloroetilen, kopolimer heksafluoropropen-viniliden i politetrafluoretilen opsežno se koriste s čistim dušikvim (II) oksidom i drugim korozivnim plinovima. Smatraju se toliko inertnima da testiranje nije bilo potrebno.

Zabranjeno je postavljanje sustava cijevi za dušikov (II) oksid sa stanicom za punjenje spremnika s plinom, fiksnom mrežom i terminalnim jedinicama.

Uglavnom nema potrebe prikupljati suvišan plin; međutim, potrebno je uzeti u obzir kvalitetu zraka u radnim prostorijama, a koncentracije tragova NO ili NO₂/NO_x ne smiju prekoračiti nacionalne granice izloženosti na radu. Nehotično izlaganje bolničkog osoblja dušikvom (II) oksidu povezuje se sa štetnim događajima (vidjeti dio 4.8).

Upute za zbrinjavanje spremnika za plin

Prazni spremnik za plin ne smije se baciti. Prazne spremnike za plin prikupit će dobavljač.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Messer Croatia Plin d.o.o.
Industrijska 1
10290 Zaprešić
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-061315243

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.06.2014./16.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2025.