

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Neophyr 225 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn  
Neophyr 450 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn  
Neophyr 1000 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid dusnatý 225 ppm mol/mol.  
Oxid dusnatý 450 ppm mol/mol.  
Oxid dusnatý 1000 ppm mol/mol.

Oxid dusnatý (NO) 225 ppm mol/mol:  
Oxid dusnatý (NO) 0,225 ml v  
dusíku (N<sub>2</sub>) 999,775 ml.

Oxid dusnatý (NO) 450 ppm mol/mol:  
Oxid dusnatý (NO) 0,450 ml v  
dusíku (N<sub>2</sub>) 999,55 ml.

Oxid dusnatý (NO) 1000 ppm mol/mol:  
Oxid dusnatý (NO) 1 ml v  
dusíku (N<sub>2</sub>) 999 ml.

2-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 150 barov dodá 300 l plynu pri tlaku 1 bar a pri teplote 15 °C.

2-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov dodá 400 l plynu pri tlaku 1 bar a pri teplote 15 °C.

10-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 150 barov dodá 1500 l plynu pri tlaku 1 bar a pri teplote 15 °C.

10-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov dodá 2000 l plynu pri tlaku 1 bar a pri teplote 15 °C.

20-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov dodá 4000 l plynu pri tlaku 1 bar a pri teplote 15 °C.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Stlačený medicínálny plyn.  
Bezfarebný plyn bez zápachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Neophyr spolu s podporou ventilácie a ďalšími vhodnými liečivami je indikovaný:

- na liečbu novorodencov s gestačným vekom  $\geq 34$  týždňov, ktorí majú hypoxické respiračné zlyhanie spojené s klinickým alebo echokardiografickým dôkazom pľúcnej hypertenzie, na zlepšenie oxygenácie a zníženie potreby extrakorporálnej membránovej oxygenácie;

- ako súčasť liečby perioperačnej pľúcnej hypertenzie u dospelých a u novorodencov, dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku 0 – 17 rokov v súvislosti s operáciou srdca, na selektívne zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a na zlepšenie funkcie pravej komory a oxygenácie.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Perzistentná pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN)

Oxid dusnatý sa musí predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v intenzívnej starostlivosti o novorodencov.

Predpisovanie musí byť obmedzené iba na tie jednotky starostlivosti o novorodencov, ktoré boli adekvátne zaškolené v používaní systému na podávanie oxidu dusnatého. Neophyr sa má podávať výlučne podľa predpisu neonatológa.

Neophyr sa má používať u ventilovaných novorodencov s predpokladanou potrebou podpory > 24 hodín. Neophyr sa má používať až po optimalizácii podpory dýchania. Tá zahŕňa optimalizáciu dychového objemu/tlakov a rozťahnutie pľúc tlakom, tzv. „lung recruitment“ (surfaktant, vysokofrekvenčná ventilácia a pozitívny koncový expiračný tlak).

### Pľúcna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Oxid dusnatý sa musí predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v kardiotorakálnej anestézii a intenzívnej starostlivosti. Predpisovanie musí byť obmedzené iba na tie jednotky kardiotorakálnej starostlivosti, ktoré boli adekvátne zaškolené v používaní systému na podávanie oxidu dusnatého. Neophyr sa má podávať výlučne podľa predpisu anestéziológa alebo lekára jednotky intenzívnej starostlivosti.

### **Dávkovanie**

Dávkovanie sa stanoví podľa zdravotného stavu pacienta.

Vzhľadom na potenciálne riziko tvorby NO<sub>2</sub> sa musí NO<sub>2</sub> nepretržite monitorovať.

### Perzistentná pľúcna hypertenzia novorodencov (PPH)

Novorodenci s gestačným vekom  $\geq 34$  týždňov: Maximálna odporúčaná dávka Neophyru je 20 ppm a táto dávka sa nemá prekročiť. Dávka sa musí čo najskôr, ako je to možné, začať postupne znižovať na 5 ppm alebo menej a to v intervale 4 – 24 hodín od začiatku liečby, s titráciou podľa individuálnych potrieb pacienta, pokiaľ sú klinické parametre (oxygenácia, pulmonálny arteriálny tlak) v žiaducich medziach. Liečba inhalovaným oxidom dusnatým sa musí udržiavať na úrovni 5 ppm, kým sa u novorodenca nepozoruje zlepšenie oxygenácie natoľko, že sa frakcia vdychovaného kyslíka zníži pod 60 % ( $FiO_2 < 0,60$ ).

Liečba môže pokračovať až 96 hodín alebo do odstránenia desaturácie kyslíkom a kým nebude pacient pripravený na postupné ukončenie liečby Neophyrom. Trvanie liečby sa má obmedziť na čo najkratšiu dobu. Trvanie je rôzne, ale zvyčajne kratšie ako 4 dni. Ak nedôjde k žiadnej odpovedi na inhalovaný oxid dusnatý, pozri časť 4.4.

### Ukončenie liečby

O ukončenie liečby Neophyru sa treba pokúsiť po podstatnom znížení ventilačnej podpory, alebo po 96 hodinách liečby. Keď sa rozhodne o ukončení liečby inhalovaným oxidom dusnatým, na 30 minút až jednu hodinu sa má dávka znížiť na 1 ppm. Ak v priebehu podávania 1 ppm Neophyru nedôjde k žiadnej zmene oxygenácie,  $FiO_2$  sa má zvýšiť o 10 %, podávanie Neophyru sa má ukončiť a u novorodencov sa majú pozorne sledovať prejavy hypoxémie. Ak oxygenácia klesne o > 20 %, v liečbe Neophyrom sa má pokračovať s dávkou 5 ppm a po 12 až 24 hodinách sa má opätovne prehodnotiť ukončenie liečby Neophyrom. Dojčatá, u ktorých sa nemohla liečba Neophyrom ukončiť do 4 dní, majú podstúpiť dôsledné diagnostické vyšetrovanie iných chorôb.

### Pľúcna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Neophyr sa má používať až po optimalizovanej konzervatívnej podpornej liečbe. Neophyr sa má podávať pri dôkladnom monitorovaní hemodynamiky a oxygenácie.

#### *Novorodenci, dojčatá, deti a dospievajúci, vek 0 – 17 rokov*

Počiatočná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 10 ppm (milióntin) inhalovaného plynu. Ak nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa zvýšiť na 20 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa má znižovať až na 5 ppm, za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje podporujúce navrhovanú dávku vo vekovej skupine 12 – 17 rokov.

#### *Dospelí*

Počiatočná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (milióntin) inhalovaného plynu. Ak nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa zvýšiť na 40 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa má znižovať až na 5 ppm, za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Inhalovaný oxid dusnatý účinkuje rýchlo, zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a zlepšenie oxygenácie možno pozorovať počas 5 – 20 minút. V prípade nedostatočnej odpovede sa môže dávka titrovať po minimálne 10 minútach.

Ak po 30-minútovej skúšobnej liečbe nie sú zjavné žiadne priaznivé fyziologické účinky, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Liečba na zníženie pulmonálneho tlaku sa môže začať kedykoľvek v perioperačnom období. V klinických štúdiách sa liečba často začala pred odpojením od kardiopulmonálneho bajpasu. Inhalovaný NO sa v perioperačnom období podával až 7 dní, ale bežná dĺžka liečby je 24 – 48 hodín.

#### *Ukončenie liečby*

O ukončenie liečby Neophyrom sa treba pokúsiť hneď po stabilizácii hemodynamických parametrov spolu s odstavovaním od ventilácie a inotropnej podpory. Ukončenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým sa má vykonávať postupne. Dávka sa má postupne znižovať na 1 ppm počas 30 minút za dôkladného sledovania systémového a centrálného tlaku a potom podávanie plynu ukončiť.

Ak je pacient stabilizovaný na nízkej dávke Neophyru, treba sa pokúsiť o ukončenie liečby aspoň každých 12 hodín.

Príliš rýchle ukončenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým predstavuje riziko opätovného zvýšenia pulmonálneho arteriálneho tlaku s následnou obehovou nestabilitou.

#### **Ďalšie informácie o osobitných populáciách:**

Nezistili sa žiadne relevantné údaje o odporúčaní úpravy dávky v osobitných populáciách, ako sú pacienti so zhoršenou funkciou obličiek/pečene alebo geriatrickí pacienti. Pri týchto populáciách sa preto odporúča opatrnosť.

Bezpečnosť a účinnosť inhalovaného oxidu dusnatého u nedonosených novorodencov s gestačným vekom menej ako 34 týždňov neboli doteraz stanovené, a nemožno uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

#### **Spôsob podávania**

Na inhalačné použitie.

Spôsoby podávania Neophyru môžu zmeniť toxikologický profil tohto lieku. Musia sa dodržiavať odporúčania týkajúce sa podávania.

Oxid dusnatý sa podáva na inhaláciu pacientom prostredníctvom umelej pľúcnej ventilácie po zriadení so zmesou kyslíka/vzduchu s použitím systému na podávanie oxidu dusnatého, ktorý bol schválený na klinické použitie v súlade s normami Európskeho parlamentu a rady (ES) (s označením CE). Priame endotracheálne podanie bez riedenia je kontraindikované v dôsledku rizika vzniku lokálnych lézií sliznice pri jej kontakte s plynom.

NO sa musí riadne premiešať s inými plynmi vo ventilačnom okruhu. Odporúča sa zaistiť, aby bol

oxid dusnatý čo najkratšie v styku s kyslíkom v inspiračnej časti okruhu, aby sa obmedzilo riziko tvorby toxických produktov oxidácie vo vdychovanom plyne.

Systém na podávanie musí zabezpečovať konštantnú koncentráciu inhalovaného Neophyru bez ohľadu na použitý ventilačný prístroj a spôsob ventilácie.

Aby sa predišlo chybám v dávkovaní musí sa koncentrácia inhalovaného Neophyru nepretržite regulovať v inspiračnej vetve okruhu v blízkosti pacienta a v blízkosti špičky endotracheálnej trubice. Na tom istom mieste sa musí pomocou kalibrovaného a ES schváleného monitorovacieho zariadenia regulovať aj koncentrácia oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub>.

Koncentrácia NO<sub>2</sub> v inhalovanej zmesi plynov musí byť čo najnižšia. Ak koncentrácia NO<sub>2</sub> presiahne 1 ppm, musí sa po vylúčení akejkoľvek novej poruchy systému na podávanie, znížiť dávka Neophyru a/alebo FiO<sub>2</sub>.

V záujme bezpečnosti pacienta sa musia nastaviť náležité alarmy pre hodnoty Neophyru (NO ± 2 ppm predpísanej dávky), NO<sub>2</sub> (maximálne 1 ppm) a FiO<sub>2</sub> (± 0,05: frakcia vdychovaného kyslíka sa nesmie odchyľovať o viac ako 5 %).

Ak dôjde k neočakávanej zmene v koncentrácii Neophyru, riadte sa návodom na použitie príslušného prístroja na podávanie plynu.

Tlak vo fľaši na stlačený plyn s Neophyrom sa musí monitorovať, aby bolo možné fľašu na stlačený plyn vymeniť bez prerušenia alebo zmien podávanej liečby. Musia byť k dispozícii aj rezervné fľaše na stlačený plyn, aby ich bolo možné vo vhodnej chvíli vymeniť.

Na mieste musí byť pripravený rezervný systém na podávanie plynu, či už vo forme externého zariadenia, alebo integrovaný v prístroji. Musí sa dodržiavať návod na použitie daného prístroja.

Liečba Neophyrom musí byť k dispozícii na podanie umelou pľúcnou ventiláciou aj manuálnou ventiláciou, počas transportu pacienta a resuscitácie. Lekár musí mať rezervný systém na podávanie oxidu dusnatého.

### **Monitorovanie tvorby oxidu dusičitého**

Oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>) sa rýchlo tvorí v plynných zmesiach obsahujúcich oxid dusnatý a O<sub>2</sub>.

Oxid dusnatý reaguje s kyslíkom a vzniká oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>) v rôznych množstvách, ktoré závisia od koncentrácie NO a O<sub>2</sub>. NO<sub>2</sub> je toxický plyn, ktorý môže vyvolať zápalovú reakciu v dýchacej sústave. Z tohto dôvodu je nutné jeho tvorbu dôkladne monitorovať.

Pri každom pacientovi je nevyhnutné bezprostredne pred začatím liečby vykonať náležité postupy na odstránenie NO<sub>2</sub> zo systému.

Koncentrácia NO<sub>2</sub> sa musí udržiavať na čo najnižšej novej úrovni (do 0,5 ppm). Ak je koncentrácia NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, systém na podávanie plynu je nutné skontrolovať podľa návodu na použitie daného prístroja.

### **Monitorovanie tvorby methemoglobínu (MetHb)**

Po inhalácii sú konečnými zlúčeninami oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do systémového obehu, predovšetkým methemoglobín a dusičnany. Dusičnany sa vylučujú hlavne močovými cestami a methemoglobín redukuje methemoglobín-reduktáza.

Novorodenci a dojatá majú v porovnaní s dospelými zníženú aktivitu MetHb-reduktázy, preto sa musia monitorovať koncentrácie methemoglobínu v krvi. Hladina MetHb sa musí stanoviť do 1 hodiny po začatí liečby Neophyrom pomocou analyzátoru, ktorý dokáže správne rozlíšiť fetálny hemoglobín od MetHb. Ak je hladina MetHb > 2,5 %, dávka Neophyru sa bude musieť znížiť a zvážiť potreba podania redukčných látok, napríklad metylénová modrá. Hoci k výraznému zvýšeniu hladiny MetHb dochádza zriedkavo, keď je pri prvej kontrole hladina nízka, odporúča sa ďalej opakovať merania MetHb každých 12 – 24 hodín.

U dospelých, ktorí podstupujú operáciu srdca sa má hladina methemoglobínu zmerať do jednej hodiny po začatí liečby Neophyrom. Ak hladina methemoglobínu stúpne natoľko, že potenciálne narúša dostatočný prísun kyslíka, má sa znížiť dávka Neophyru a možno zvážiť podanie liekov s redukčnými vlastnosťami, napríklad metylénovej modrej.

### **Limitné hodnoty expozície pre nemocničný personál**

Najvyššie prípustné hodnoty expozície (priemerná expozícia) nemocničného personálu oxidu dusnatému a oxidu dusičitému sú definované v pracovnoprávných predpisoch.

Monitorovanie hodnôt NO<sub>2</sub> v ovzduší v súlade s národnými bezpečnostnými predpismi je povinné.

### **Zaškolenie v podávaní**

Nemocničný personál musí byť náležite zaškolený podľa návodu na použitie prístroja, ktorý sa používa na podávanie lieku.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Novorodenci so známym pravo-ľavým skratom, alebo novorodenci so závažným ľavo-pravým skratom.
- Pacienti s vrodenou alebo získanou deficienciou methemoglobín-reduktázy (MetHb-reduktázy) alebo glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD).
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### **Opatrenia na prevenciu expozície počas liečby inhalovaným Neophyrom**

- Pri príprave a používaní Neophyru dodržujte štandardné pracovné postupy.
- Na ventilátory nainštalujte systém na zachytávanie vzduchu vydýchnutého pacientom.
- Pri školení zdravotných pracovníkov o používaní liečby inhalovaným oxidom dusnatým odoberajte vzorky vzduchu.
- Je možné zabezpečiť prenosné osobné výstražné zariadenia, ktoré upozornia personál, ak hladiny NO alebo NO<sub>2</sub> v prostredí prekročia hraničné hodnoty z hľadiska bezpečnosti pri práci.

#### **Opatrenia na prevenciu náhodného vyprázdnenia fľaše na stlačený plyn a ďalšie úkony**

Spontánny únik oxidu dusnatého z fľaše na stlačený plyn je veľmi zriedkavý vďaka dôkladným kontrolám v plniacich priestoroch. K náhodnému úniku môže dôjsť pri silnom náraze fľaše tak, že sa poškodí ventil a dôjde k úniku. Aby sa tomu predišlo:

- Nemocničný personál musí vždy bezpečne zaistiť fľašu na stlačený plyn vo vzpriamenej polohe a skontrolovať, že je pevne zaistená, aby sa zabránilo jej pádu alebo prevráteniu.
- S fľašami na stlačený plyn sa musí zaobchádzať opatrne a zabezpečiť, aby nedošlo k ich náhlemu otrasu alebo pádu.
- Fľaše na stlačený plyn premiestňujte iba s použitím vhodných typov a veľkosti vozidiel a zariadení na tento účel.
- Ak dôjde k náhodnému úniku, únik plynného NO sa dá zistiť podľa charakteristickej oranžovohnedej farby a prenikavého sladkého a kovového zápachu. Odporúčané opatrenia sú evakuácia ľudí z miestnosti a otvorenie okien do exteriéru.
- V skrinách alebo uzavretých priestoroch má byť nainštalovaný ventilátor s vývodom priamo do exteriéru, aby sa v priestore skladovania fliaš udržiaval podtlak.
- Prospešná môže byť inštalácia monitorovacích systémov NO a N<sub>2</sub> na nepretržité monitorovanie koncentrácií NO a N<sub>2</sub> v uzavretých priestoroch na skladovanie fliaš na stlačený plyn a v priestoroch poskytovania respiračnej starostlivosti, aby boli zamestnanci upozornení v prípade náhodného úniku (plynný dusík môže vytlačiť vzduch z miestnosti a znížiť hladinu kyslíka v prostredí).

#### **Zhodnotenie odpovede na liečbu**

U novorodencov s gestačným vekom  $\geq 34$  týždňov s hypoxickým respiračným zlyhaním spojeným s klinickým alebo echokardiografickým dôkazom pľúcnej hypertenzie, určité percento pacientov neodpovedá na liečbu inhalovaným NO. Podiel pacientov bez odpovede sa pohybuje v rozpätí od 30 % do 45 % v závislosti od vopred stanovených klinických hodnôt pre priaznivú odpoveď. Konvenčné ukazovatele odpovede zahŕňajú 20 % zvýšenie oxygenačného indexu a/alebo 20 % zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku. U detí sa uvádzala slabšia odpoveď z hľadiska

oxygenácie u novorodencov so syndrómom aspirácie mekónia.

Okrem toho sa v klinických skúšaní nepreukázala účinnosť použitia inhalovaného NO u pacientov s vrodenou diafragmatickou herniou.

Ak sa klinická odpoveď po 4 – 6 hodinách podávania Neophyru považuje za neadekvátnu, treba zvážiť nasledujúce možnosti:

- Ak sa stav pacienta ďalej zhoršuje alebo nedochádza k zlepšeniu, definované podľa vopred stanovených kritérií, zváži sa použitie záchranného systému, ako je mimotelová membránová oxygenácia (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO), ak je to indikované a možné. Trvale vysoké hodnoty oxygenačného indexu ( $> 20$ ) alebo alveolárno-arteriálneho gradientu kyslíka ( $AaO_2 > 600$ ) po 4 hodinách liečby inhalovaným NO naznačujú naliehavú potrebu začať liečbu ECMO.
- V prípade, že pacient nereaguje na podanie Neophyru, liečba sa musí prerušiť, ale nesmie sa prerušiť náhle, pretože to môže vyvolať zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku (pulmonary arterial pressure, PAP) a/alebo zhoršenie oxygenácie krvi ( $PaO_2$ ). Obe situácie môžu nastať aj u novorodencov bez prejavu evidentnej odpovede na liečbu Neophyrom. Postupné ukončenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým sa musí vykonávať s opatrnosťou (pozri 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania: Ukončenie liečby).
- V prípade pacientov, ktorých čaká prevoz do inej nemocnice, musí byť zabezpečené podávanie oxidu dusnatého počas prevozu, aby sa predišlo zhoršeniu ich zdravotného stavu následkom náhleho prerušenia liečby Neophyrom.

### **Monitorovanie funkcie srdcových komôr**

Pokiaľ ide o interventrikulárnu alebo interaurikulárnu komunikáciu, inhalácia Neophyru spôsobuje zvýšenie ľavo-praveho skratu v dôsledku vazodilatačného účinku oxidu dusnatého v pľúcach.

Zvýšenie prietoku krvi v pľúcach u pacientov s dysfunkciou ľavej komory môže viesť k srdcovej nedostatočnosti a vzniku pľúcneho edému. V tejto situácii je dôležité dôsledné monitorovanie srdcového výdaja, tlaku v ľavej predsieni, alebo pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklinení. Preto sa odporúča pred podávaním oxidu dusnatého vykonať katetrizáciu pľúcnej tepny alebo echokardiografické vyšetrenie centrálnej hemodynamiky.

Inhalovaný oxid dusnatý sa má používať s opatrnosťou u pacientov s komplexnou srdcovou vadou, keď je vysoký tlak v pľúcnej tepne dôležitý na udržanie obehu.

Inhalovaný oxid dusnatý sa má používať s opatrnosťou aj u pacientov so zhoršenou funkciou ľavej komory a zvýšeným východiskovým pľúcny kapilárnym tlakom v zaklinení (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), pretože u nich môže byť zvýšené riziko vzniku srdcového zlyhávania (napr. pľúcny edém).

*Pri identifikovaní príjemcov transplantátu srdca medzi pacientmi s dilatačnou kardiomyopatiou prispieva intravenózna vazodilatačná a inotropná liečba k lepšej komorovej kompliancii a predchádza ďalšiemu zvyšovaniu ľavostranných plniacich tlakov spôsobených zvýšeným pľúcny venóznym návratom.*

### **Monitorovanie hemostázy**

Testy na zvieratách preukázali, že NO môže ovplyvňovať hemostázu a spôsobiť predĺženie času krvácania. Údaje získané od dospelých osôb sú rozporuplné a v randomizovaných kontrolovaných štúdiách u novorodencov sa nepozoroval zvýšený výskyt vážnych komplikácií spojených s krvácaním.

Počas podávania Neophyru dlhšie ako 24 hodín sa odporúča monitorovať čas krvácania u pacientov, ktorí trpia numerickými alebo funkčnými anomáliami krvných doštičiek, deficitom koagulačných faktorov alebo ktorí podstupujú liečbu antikoagulantami.

### **Prerušenie liečby**

Podávanie Neophyru sa nemá prerušiť náhle, pretože to môže spôsobiť zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku (PAP) a/alebo zhoršenie oxygenácie krvi ( $PaO_2$ ). Zhoršenie oxygenácie a zvýšenie PAP sa môže vyskytnúť aj u novorodencov bez zjavnej odpovede na Neophyr. Ukončenie liečby inhalovaným oxidom dusnatým sa má vykonávať s opatrnosťou. U pacientov prevážaných do iných zariadení na ďalšiu liečbu, ktorí potrebujú pokračovať v inhalácii oxidu dusnatého, je potrebné prijať

opatrenia na zabezpečenie nepretržitého prísunu inhalovaného oxidu dusnatého počas prepravy. Lekár má mať pri lôžku prístup k rezervnému systému na podávanie oxidu dusnatého.

### **Tvorba methemoglobínu**

Veľká časť inhalovaného oxidu dusnatého sa vstrebáva systémovo. Konečné produkty oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do systémového obehu sú predovšetkým methemoglobín a dusičnany. Koncentrácie methemoglobínu v krvi sa majú monitorovať, pozri časť 4.2.

### **Tvorba NO<sub>2</sub>**

NO<sub>2</sub> sa rýchlo tvorí v plynných zmesiach obsahujúcich oxid dusnatý a O<sub>2</sub>, čím môže oxid dusnatý spôsobiť zápal a poškodenie dýchacích ciest. Dávka oxidu dusnatého sa má znížiť, ak koncentrácia oxidu dusičitého prekročí 0,5 ppm.

### **Pľúcne venookluzívne ochorenie**

Pri používaní oxidu dusnatého u pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením boli hlásené prípady život ohrozujúceho pľúcneho edému. Preto ak sa po podaní oxidu dusnatého pacientom s pľúcnou hypertenziou objavia prejavy pľúcneho edému, má sa starostlivo vyhodnotiť možnosť venookluzívneho ochorenia. V prípade jeho potvrdenia je nutné liečbu ukončiť.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe dostupných údajov nemožno vylúčiť klinicky významnú interakciu s inými liekmi používanými pri liečbe hypoxického respiračného zlyhania.

*Kyslík:* Za prítomnosti kyslíka oxid dusnatý rýchlo oxiduje a vznikajú deriváty, ktoré sú toxické pre bronchiálny epitel a alveolo-kapilárnu membránu. Hlavnou vzniknutou látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>), ktorý môže spôsobiť zápal a poškodenie dýchacích ciest. Údaje získané na zvieratách naznačujú tiež zvýšenú náchylnosť dýchacích ciest na infekcie po expozícii nízkym hladinám NO<sub>2</sub>. Počas liečby oxidom dusnatým musí byť koncentrácia NO<sub>2</sub> < 0,5 ppm pri dávkach oxidu dusnatého < 20 ppm. Ak koncentrácia NO<sub>2</sub> kedykoľvek prekročí 1 ppm, dávka oxidu dusnatého sa musí okamžite znížiť. Pozri informácie o monitorovaní NO<sub>2</sub> v časti 4.2.

*Donory NO:* Zlúčeniny, ktoré sú donormi oxidu dusnatého, vrátane pentakyano-nitrozylželezitanu sodného a nitroglycerínu, môžu mať aditívny účinok k Neophyru z hľadiska rizika vzniku methemoglobínémie.

*Látky zvyšujúce hladinu methemoglobínu:* Ak sa s oxidom dusnatým podávajú lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu methemoglobínu (napr. alkylnitráty, sulfónamidy a prilokaín), hrozí zvýšené riziko vzniku methemoglobínémie. Pri liečbe inhalovaným oxidom dusnatým sa preto musia lieky, ktoré zvyšujú hladinu methemoglobínu, používať s opatrnosťou.

Prilokaín môže spôsobiť methemoglobinémiu bez ohľadu na to, či sa používa perorálne, parenterálne alebo lokálne. Ak sa Neophyr podáva súbežne s liekmi obsahujúcimi prilokaín, musí sa postupovať s opatrnosťou.

Pri podávaní vazokonstriktívnych látok (almitrín, fenylefrín), prostacyklínu a inhibítorov fosfodiesterázy boli hlásené synergické účinky bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov.

Inhalovaný oxid dusnatý sa používal súbežne s tolazolínom, dopamínom, dobutamínom, steroidmi, surfaktantmi a vysokofrekvenčnou ventiláciou, pričom sa nepozorovali žiadne liekové interakcie.

Experimentálne štúdie naznačujú, že oxid dusnatý aj oxid dusičitý môžu chemicky reagovať so surfaktantom a jeho proteínmi bez preukázaných klinických dôsledkov.

Použitie v kombinácii s inými vazodilatačnými látkami (napr. sildenafil) nie je podrobne preskúmané. Dostupné údaje naznačujú aditívne účinky na centrálny obeh, pulmonálny arteriálny tlak a fungovanie pravej komory. Inhalovaný oxid dusnatý sa má v kombinácii s inými vazodilatačnými látkami, ktoré

pôsobia prostredníctvom mechanizmov cGMP alebo cAMP, podávať s opatrnosťou.

Neuskutočnili sa síce kontrolované štúdie, ale v klinických skúšaníach u pacientov s dlhodobým ambulantom podávaním neboli zaznamenané interakcie s jedlom.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### *Fertilita*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

##### *Gravidita*

Účinok podávania Neophyru gravidným ženám nie je známy. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné (pozri časť 5.3).

Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Neophyr sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, napríklad v prípade podpory životných funkcií.

##### *Dojčenie*

Nie je známe, či sa Neophyr vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie Neophyru do mlieka u zvierat sa neskúmalo. Je potrebné sa vyhnúť expozícii oxidu dusnatému u ľudí počas laktácie.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dojčatá a hospitalizovaní pacienti: netýka sa.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Náhle prerušenie podávania inhalovaného oxidu dusnatého môže spôsobiť rebound reakciu, zníženie oxygenácie a zvýšenie centrálného tlaku, následne aj zníženie krvného tlaku v systémovom obehu. Rebound reakcia je najčastejšie sa vyskytujúci nežiaduci účinok spojený s klinickým použitím Neophyru. Rebound reakcia sa môže vyskytnúť na začiatku, aj na konci liečby.

V jednej klinickej štúdii (NINOS) boli liečebné skupiny podobné z hľadiska výskytu a závažnosti intrakraniálnej hemorágie, hemorágie IV. stupňa, periventrikulárnej leukomalácie, mozgového infarktu, záchvatov vyžadujúcich liečbu antikonvulzívami, pľúcneho krvácania alebo gastrointestinálneho krvácania.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Uvedené nežiaduce účinky sú získané zo štúdie CINGRI, z prehľadu verejne dostupnej vedeckej literatúry a sledovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh (v tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov, ktorí v štúdii CINGRI dostali inhalovaný NO). Nežiaduce účinky sú uvedené podľa konvencie frekvencie MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia	–	–
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	–	–
Poruchy nervového systému	–	–	bolesť hlavy*

<b>Poruchy ciev</b>	hypotenzia	–	zvýšený pulmonálny arteriálny tlak**, hypotenzia**
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	atelektáza	–	–
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	hyperbilirubinémia	–	–
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			zvýšený methemoglobín, hypoxémia**

\* Údaje zo sledovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh (Post-Marketing Safety Surveillance, PMSS), príznak sa vyskytol u personálu po neúmyselnej expozícii v okolitom ovzduší.

\*\* Údaje z PMSS, účinky spojené s náhlym prerušením podávania lieku a chybným dávkovaním súvisiace so systémom na podávanie plynu. Po náhlom ukončení liečby inhalovaným oxidom dusnatým boli popísané rýchle rebound reakcie, ako je zvýšená pulmonálna vazokonstrikcia, ktorá môže vyvolať kardiovaskulárny kolaps.

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

Liečba inhalovaným oxidom dusnatým môže spôsobiť zvýšenie hladiny methemoglobínu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Neophyrom sa prejaví zvýšenou hladinou methemoglobínu a NO<sub>2</sub>. Zvýšená hladina NO<sub>2</sub> môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc. Zvýšené hladiny methemoglobínu znižujú kapacitu pre prenášanie kyslíka obehovou sústavou. V klinických štúdiách boli hladiny NO<sub>2</sub> > 3 ppm, alebo hladiny methemoglobínu > 7 %, liečené znížením dávky, prípadne ukončením podávania inhalovaného NO.

Methemoglobinémia, ktorá neustúpi po znížení dávky alebo ukončení podávania liečby, sa môže podľa klinickej situácie liečiť intravenóznym podaním vitamínu C, intravenóznym podaním metylénovej modrej alebo transfúziou krvi.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému, ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je zlúčenina, ktorú produkujú mnohé bunky v ľudskom tele. Relaxáciu hladkej svaloviny ciev spôsobuje tak, že sa naviaže na hémovú zložku guanylátcyklázy v cytosóle, tým aktivuje guanylátcyklázu a zvyšuje vnútri bunky hladinu cyklického guanozín-3',5'-monofosfátu, čo následne vedie k vazodilatačnému účinku. Inhalovaný oxid dusnatý navodzuje selektívnu pľúcnu vazodilatáciu. Zdá sa, že inhalovaný NO zvyšuje parciálny tlak kyslíka v arteriálnej krvi (PaO<sub>2</sub>) dilatovaním ciev v oblastiach pľúc s lepšou ventiláciou, čiže redistribuuje krv v pľúcach – odvádza tok preč z oblastí pľúc s nízkymi ventilačno-perfúznymi pomermi (V/Q) do oblastí s normálnymi pomermi.

Perzistentná pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN) sa vyskytuje ako primárna vývojová vada alebo ako stav sekundárny k iným chorobám, ako sú napríklad syndróm aspirácie mekónia (MAS), zápal pľúc, sepsa, choroba hyalínových membrán, vrodená diafragmatická hernia a hypoplázia pľúc.

V týchto stavoch je vysoká pľúcna vaskulárna rezistencia (PVR), čo vedie k sekundárnej hypoxémii v dôsledku pravo-ľavého skratu, keď krv preteká cez otvorený *ductus arteriosus* a *foramen ovale*. U novorodencov s PPHN môže inhalovaný NO zlepšiť oxygenáciu (čo sa prejaví výrazným zvýšením PaO<sub>2</sub>).

Účinnosť inhalovaného NO bola skúmaná u donosených novorodencov a novorodencov narodených krátko pred termínom s hypoxickým respiračným zlyhaním v dôsledku rôznych etiológií.

V skúšaní NINOS bolo 235 novorodencov s hypoxickým respiračným zlyhaním randomizovaných do dvoch skupín, v ktorých dostávali 100 % O<sub>2</sub>, buď s oxidom dusnatým (n = 114), alebo bez neho (n = 121), väčšinou s počiatočnou koncentráciou 20 ppm, znižovanou podľa možnosti na nižšie dávky a s mediánom dĺžky expozície 40 hodín. Cieľom tohto dvojito zaslepeného randomizovaného placebo kontrolovaného skúšania bolo zistiť, či inhalovaný oxid dusnatý zníži výskyt úmrtia a/alebo nasadenia mimotelovej membránovej oxygenácie (ECMO). U novorodencov, ktorí pri dávke 20 ppm nedosiahli úplnú odpoveď, sa hodnotila odpoveď na 80 ppm oxidu dusnatého alebo kontrolný plyn. Podľa kombinovanej početnosti úmrtí a/alebo nasadenia ECMO (prospektívne definovaný primárny koncový ukazovateľ) sa dosiahli významne lepšie výsledky v liečebnej skupine s oxidom dusnatým (46 % verzus 64 %, p = 0,006). Údaje tiež naznačujú, že vyššia dávka oxidu dusnatého neprináša ďalší úžitok. Podľa zhromaždených údajov mali nežiaduce účinky v oboch skupinách podobnú frekvenciu výskytu.

V oboch skupinách boli pri následných vyšetreniach vo veku 18 – 24 mesiacov po mentálnej, motorickej, audiologickej a neurologickej stránke dosiahnuté podobné hodnotenia.

V skúšaní CINRGI bolo 186 donosených novorodencov a novorodencov narodených krátko pred termínom s hypoxickým respiračným zlyhaním randomizovaných do dvoch skupín, v ktorých dostali buď inhalovaný NO (n = 97), alebo plynný dusík (placebo; n = 89). Počiatočná dávka bola 20 ppm so znižovaním na 5 ppm v priebehu 4 až 24 hodín s mediánom dĺžky expozície 44 hodín. Prospektívne definovaným primárnym koncovým ukazovateľom bolo nasadenie ECMO. V skupine s inhalovaným NO potreboval ECMO významne nižší počet novorodencov než v kontrolnej skupine (31 % verzus 57 %, p < 0,001). V skupine s inhalovaným NO sa významne zlepšila oxygenácia meraná podľa PaO<sub>2</sub>, OI a alveolárno-arteriálneho gradientu (p < 0,001 pri všetkých parametroch). Skúšaný liek sa z celkového počtu 97 pacientov prestal podávať 2 pacientom (2 %) v dôsledku hladín methemoglobínu > 4 %. Frekvencia a počet nežiaducich účinkov boli v oboch skupinách štúdie podobné.

U pacientov podstupujúcich operáciu srdca, sa často vyskytuje zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku v dôsledku pulmonálnej vazokonstrikcie. Inhalovaný oxid dusnatý preukázane selektívne znižuje pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a redukuje zvýšený pulmonálny arteriálny tlak. Týmto sa môže zvýšiť ejekčná frakcia pravej komory srdca. Tieto účinky následne vedú k zlepšeniu krvného obehu a oxygenácie v pľúcnom obehu.

V skúšaní INOT27 bolo 795 nedonosených novorodencov (gestačný vek < 29 týždňov) s hypoxickým respiračným zlyhaním randomizovaných do dvoch skupín, v ktorých dostali buď inhalovaný NO (n = 395) v dávke 5 ppm, alebo dusík (placebo, n = 400), so začiatkom podávania počas prvých 24 hodín života a liečených najmenej 7 dní, najviac 21 dní. Medzi jednotlivými skupinami nebol štatisticky významný rozdiel v primárnom výsledku kombinovaných koncových ukazovateľoch účinnosti, ako úmrtie alebo bronchopulmonálne ochorenie (bronchopulmonary disease, BPD) v gestačnom veku 36 týždňov, a to ani po úprave gestačného veku ako premennej (p = 0,40) alebo pôrodnej hmotnosti ako premennej (p = 0,41). Celkovo sa intraventrikulárne krvácanie vyskytlo u 114 pacientov (28,9 %) v skupine s iNO (inhalovaným oxidom dusnatým) v porovnaní s 91 (22,9 %) novorodencov v kontrolnej skupine. Celkový počet úmrtí v 36. týždni bol mierne vyšší v skupine s iNO, 53/395 (13,4 %), ako v kontrolnej skupine, 42/397 (10,6 %). V skúšaní INOT25, skúmajúcom účinky iNO u hypoxických nedonosených novorodencov sa nepreukázalo zlepšenie prežívania bez BDP. V tejto štúdii sa nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte intraventrikulárneho krvácania alebo úmrtia. V štúdii BALLR1 sa tiež hodnotil účinok iNO u nedonosených novorodencov, ale iNO sa začal podávať na 7. deň a v dávke 20 ppm, a zistilo sa významné zvýšenie prežívania novorodencov bez BPD v gestačnom veku 36. týždňov, a to 121 (45 %) oproti 95 (35,4 %) v kontrolnej skupine, p < 0,028. V tejto štúdii sa nepozorovali

žiadne prejavy zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkom za vzniku oxidu dusičitého.

Oxid dusnatý má jeden nespárovaný elektrón, preto je to chemicky reaktívna molekula. V biologickom tkanive môže oxid dusnatý tvoriť so superoxidovým aniónom ( $O_2^-$ ) peroxynitrit, nestabilnú zlúčeninu, ktorá môže ďalej poškodzovať tkanivo redoxnými reakciami. Oxid dusnatý má navyše afinitu k metaloproteínom a môže reagovať aj s  $-SH$  skupinami proteínov a tvoriť nitrozylové zlúčeniny. Klinický význam chemickej reaktivity oxidu dusnatého v tkanive nie je známy. Štúdie ukazujú, že oxid dusnatý má farmakodynamické účinky v dýchacích cestách už pri koncentrácii 1 ppm.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s iNO vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s perzistentnou pľúcnou hypertenziou a inými typmi kardiopulmonálnych ochorení. (Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.)

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti oxidu dusnatého boli skúmané u dospelých. Oxid dusnatý sa po inhalácii systémovo vstrebáva. Väčšina prechádza cez kapilárne pľúcne riečisko, kde sa naviaže na hemoglobín, ktorý má 60 % až 100 % saturáciu kyslíkom. Pri tejto saturácii kyslíkom sa oxid dusnatý viaže prevažne na oxyhemoglobín a vzniká methemoglobín a dusičnany. Pri nízkej saturácii kyslíkom sa oxid dusnatý môže naviazať na deoxyhemoglobín a prechodne vytvoriť nitrozylhemoglobín, ktorý sa následne mení na methemoglobín a oxidy dusíka za prítomnosti kyslíka. V pľúcach môže oxid dusnatý reagovať s kyslíkom a vodou a vytvoriť oxid dusičitý, resp. dusitan, ktorý interaguje s oxyhemoglobínom a vzniká methemoglobín a dusičnany.

To znamená, že konečné produkty reakcií oxidu dusnatého v systémovom obehu sú najmä methemoglobín a dusičnany.

Distribúcia methemoglobínu sa skúmala ako funkcia času a expozície oxidu dusnatému u novorodencov s respiračným zlyhaním. Koncentrácie methemoglobínu sa zvyšujú v priebehu prvých 8 hodín expozície oxidu dusnatému. Priemerné hladiny methemoglobínu v skupine s placebom a v skupinách s 5 ppm a 20 ppm iNO sa držali pod 1 %, ale v skupine s 80 ppm iNO dosiahli približne 5 %. Hladiny methemoglobínu  $> 7 \%$  sa dosiahli iba u pacientov, ktorým bola podávaná dávka 80 ppm, a tvorili 35 % skupiny. Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej hladiny methemoglobínu bol u týchto 13 pacientov  $10 \pm 9$  (smerodajná odchýlka) hodín (medián 8 hodín), ale u jedného pacienta sa 40 hodín držala hladina pod 7 %.

Dominujúcim metabolitom oxidu dusnatého bol dusičnan vylučovaný močom, ktorý predstavoval  $> 70 \%$  podiel inhalovanej dávky oxidu dusnatého. Dusičnany sa z plazmy eliminujú obličkami rýchlosťou približujúcou sa rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v štúdiách toxicity po jednorazovom a po opakovanom podaní na hlodavcoch sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Toxicita je spojená s anoxiou v dôsledku zvýšených hladín methemoglobínu.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity.

Štandardný súbor skúšaní genotoxicity preukázal mutagénny potenciál oxidu dusnatého v niektorých systémoch skúšania *in vitro* a žiadny klastogénny účinok v systéme *in vivo*. Potenciálne to môže súvisieť s tvorbou mutagénnych nitrozamínov, zmenami v DNA alebo narušením mechanizmov na opravu DNA. Nízka incidencia endometriálneho adenokarcinómu u potkanov po dvoch rokoch každodenného vystavenia odporúčanej dávke pre ľudí sa predbežne považovala za súvisiacu s liečbou. Význam týchto zistení pre klinické použitie u novorodencov a potenciál účinkov na zárodočné bunky nie sú známe.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Dusík

### **6.2 Inkompatibility**

Inkompatibility s inými liečivami sú uvedené v časti 4.5.

System na podávanie plynu musí byť schválený na použitie s NO, pozri časť 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o zaobchádzaní s tlakovými fľašami.

Na uchovávanie dohliadajú špecializovaní pracovníci nemocnice. Fľaše sa musia uchovávať v dobre vetraných miestnostiach alebo vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným žiarením.

Fľaše sa musia uchovávať pri teplote od -10 °C do +50 °C.

Chráňte fľaše pred nárazmi, pádom, oxidačnými a horľavými látkami, vlhkosťou, zdrojmi tepla a zdrojmi vznietenia.

#### *Uchovávanie v lekárni*

Fľaše na stlačený plyn sa majú uchovávať na mieste vyhradenom výlučne na uchovávanie medicínnych plynov, ktoré je dobre vetrané, čisté a uzamknuté. Na takomto mieste sa musí nachádzať samostatný špeciálny priestor na uchovávanie fliaš na stlačený plyn s oxidom dusnatým.

#### *Uchovávanie v zdravotníckom zariadení*

Fľaša má byť uchovávaná na mieste s náležitým vybavením, ktoré zabezpečí, aby sa fľaša udržiavala vždy vo vzpriamenej polohe.

#### *Preprava fliaš na stlačený plyn*

Fľaše na stlačený plyn sa majú prepravovať s vhodnými materiálmi, ktoré ich budú chrániť pred rizikom nárazu a pádu. Pri prevoze pacientov liečených Neophyrom v rámci areálu nemocnice alebo do inej nemocnice musia byť fľaše na stlačený plyn bezpečne uložené tak, aby vždy držali vo vzpriamenej polohe a aby sa predišlo riziku ich pádu alebo nežiaducej zmeny podávania lieku. Osobitná pozornosť sa má venovať náležitému upevneniu regulátora tlaku, aby sa predišlo riziku nepredvídaného zlyhania.

Neophyr nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu fľaše na stlačený plyn. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše na stlačený plyn s kapacitou 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).  
2-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 150 barov obsahuje približne 0,35 kg plynu.

2-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov obsahuje približne 0,47 kg plynu.

**alebo**

Fľaše na stlačený plyn s kapacitou 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

10-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 150 barov obsahuje približne 1,77 kg plynu.

10-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov obsahuje približne 2,34 kg plynu.

**alebo**

Fľaše na stlačený plyn s kapacitou 20 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

20-litrová fľaša na stlačený plyn naplnená pri tlaku 200 barov obsahuje približne 4,68 kg plynu

Fľaše sú z hliníkovej zliatiny, majú telo bielej farby a vrchnú časť tyrkysovej farby.

Fľaše sú vybavené ventilom na zostatkový tlak z nehrdzavejúcej ocele, ktorý má špecifickú výstupnú prípojku podľa normy ISO 5145 (2017).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetky používané predmety vrátane konektorov, hadičiek a okruhov musia byť zdravotnícke pomôcky určené na účely podávania NO.

***Vždy sa riad'te návodom na použitie pomôcky, aby ste predišli nežiaducim udalostiam.***

Musia sa prísne dodržiavať aspoň tieto pokyny:

- pred použitím skontrolujte, či je všetok materiál v dobrom funkčnom stave;
- fľaše pevne zaistite v stojane pomocou reťazí alebo hákov, aby nedošlo k náhodným pádom;
- ventil otvárajte pomaly;
- nemanipulujte s fľašou, ktorá nemá ventil opatrený ochranným uzáverom;
- použite špeciálnu prípojku podľa normy ISO 5145 (2017): č. 29, špecificky pre NO/N<sub>2</sub> (100 ppm < NO < 1 000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR;
- poškodený ventil sa nepokúšajte opraviť;
- vydychované plyny odvádzajte do vonkajších priestorov (vyhýbajte sa priestorom, kde by sa mohli hromadiť). Pred použitím zabezpečte, aby bola miestnosť vybavená náležitým ventilačným systémom na odsávanie plynov pre prípad nehody alebo náhodného úniku;
- ak dôjde k náhodnému úniku, únik plynného NO sa dá zistiť podľa charakteristickej oranžovohnedej farby a prenikavého sladkého a kovového zápachu. Odporúčané opatrenia sú evakuácia ľudí z miestnosti a otvorenie okien do exteriéru.
- limitné hodnoty expozície pre personál, pozri časť 4.2 (Dávkovanie a spôsob podávania).

### Pokyny na likvidáciu fľaše:

Prázdnu fľašu nelikvidujte. Prázdne fľaše bude zbierať dodávateľ.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

SOL S.p.A.

Via Borgazzi 27

20900 Monza, Taliansko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Neophyr 225 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn: 87/0284/24-S

Neophyr 450 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn: 87/0285/24-S

Neophyr 1000 ppm mol/mol stlačený medicínálny plyn: 87/0286/24-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026