

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Monoxid de azot Messer 800 ppm (v/v) gaz medicinal comprimat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Monoxid de azot (NO) 800 ppm (v/v).

O butelie pentru gaz de 2 litri umplută la o presiune absolută de 200 bari furnizează 381 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

O butelie pentru gaz de 10 litri umplută la o presiune absolută de 200 bari furnizează 1903 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

O butelie pentru gaz de 20 litri umplută la o presiune absolută de 200 bari furnizează 3806 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal comprimat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Monoxid de azot Messer, împreună cu dispozitivul de ventilație mecanică și cu alte substanțe active corespunzătoare, este indicat:

- în tratamentul nou-născuților cu gestație  $\geq 34$  săptămâni cu insuficiență respiratorie hipoxică asociată cu semne clinice sau ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, pentru a ameliora oxigenarea și a reduce nevoia de oxigenare prin membrană extracorporală.
- ca parte a tratamentului hipertensiunii pulmonare peri- și postoperatorii la adulți și nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, în asociere cu intervenții chirurgicale cardiace, pentru scăderea selectivă a tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea funcției ventriculare și a oxigenării.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPNN)

Prescrierea de monoxid de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în terapie intensivă neonatală. Prescrierea trebuie limitată la secțiile neonatale care au beneficiat de instruire adecvată în utilizarea unui sistem de administrare a monoxidului de azot. Monoxid de azot Messer trebuie administrat doar conform prescripției unui neonatolog.

Monoxid de azot Messer trebuie utilizat la nou-născuți ventilați care pot necesita asistență > 24 ore. Monoxid de azot Messer trebuie utilizat doar după ce asistența respiratorie a fost optimizată. Acest lucru include optimizarea presiunii/volumului curent și restabilirea pulmonară (surfactant, ventilație cu frecvență crescută și presiune expiratorie finală pozitivă).

### Hipertensiune pulmonară asociată cu intervenție chirurgicală cardiacă

Prescrierea de monoxid de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în anestezie cardiotoracică și terapie intensivă. Prescrierea trebuie limitată la secțiile cardiotoracice care au beneficiat de instruire adecvată în utilizarea unui sistem de administrare a monoxidului de azot. Monoxidul de azot Messer trebuie administrat doar conform prescripției unui medic anestezist sau a unui medic ATI.

### Doze

#### Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPNN)

Doza maximă recomandată de Monoxid de azot Messer este de 20 ppm (părți per milion) și această doză nu trebuie depășită. În cadrul studiilor clinice pivot, doza inițială a fost de 20 ppm. Începând cât mai curând posibil și în interval de 4-24 ore de terapie, doza trebuie redusă la 5 ppm, cu condiția ca oxigenarea arterială să fie adecvată la această doză scăzută. Terapia cu monoxid de azot inhalat trebuie menținută la 5 ppm până când se produce o ameliorare în oxigenarea nou-născutului, astfel încât  $FiO_2$  (fracția de oxigen inspirat) să fie  $< 0,60$ .

Tratamentul poate fi menținut până la 96 ore sau până când a dispărut desaturarea primară a oxigenului, iar nou-născutul este gata să fie scos de la terapia cu Monoxid de azot Messer. Durata tratamentului este variabilă, dar în general este mai mică de patru zile. În caz de eșec privind răspunsul la monoxidul de azot inhalat, vezi pct. 4.4.

#### Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea administrării de Monoxid de azot Messer după ce ventilația mecanică a fost redusă substanțial sau după 96 ore de terapie. Când se ia decizia de întrerupere a terapiei cu monoxid de azot inhalat, doza trebuie redusă la 1 ppm timp de 30 minute până la o oră. Dacă nu are loc nicio modificare a oxigenării în timpul administrării de Monoxid de azot Messer la 1 ppm,  $FiO_2$  trebuie crescută cu 10%, administrarea de Monoxid de azot Messer trebuie întreruptă, iar nou-născutul monitorizat îndeaproape pentru depistarea semnelor de hipoxemie. Dacă oxigenarea scade cu  $> 20\%$ , terapia cu Monoxid de azot Messer trebuie reluată la 5 ppm și întreruperea administrării de Monoxid de azot Messer trebuie luată din nou în considerare după 12-24 ore. Sugarii care nu pot fi scoși de la terapia cu Monoxid de azot Messer într-un interval de 4 zile trebuie supuși unui proces de diagnosticare atentă pentru alte boli.

#### Hipertensiune pulmonară asociată cu intervenție chirurgicală cardiacă

Monoxid de azot Messer trebuie utilizat doar după optimizarea asistenței conservatoare. În cadrul studiilor clinice, monoxidul de azot a fost administrat în asociere cu alte scheme de tratament standard în context perioperator, incluzând medicamente inotrope și vasoactive. Monoxid de azot Messer trebuie administrat sub monitorizare atentă a hemodinamicii și oxigenării.

#### Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta 0-17 ani

Doza inițială de monoxid de azot inhalat este de 10 ppm. Doza poate fi crescută până la 20 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm, cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză scăzută.

Datele clinice care susțin doza sugerată la categoria de vârstă 12-17 ani sunt limitate.

#### Adulți

Doza inițială de monoxid de azot inhalat este de 20 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 40 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm, cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză scăzută.

Efectele monoxidului de azot inhalat sunt rapide, scăderea tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea oxigenării fiind observate în interval de 5-20 minute. În caz de răspuns insuficient, doza poate fi titrată după cel puțin 10 minute.

Trebuie analizată posibilitatea întreruperii tratamentului dacă nu se observă efecte fiziologice benefice după o probă terapeutică de 30 minute.

Tratamentul poate fi inițiat în orice moment perioperator pentru scăderea tensiunii pulmonare. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost inițiat adesea înainte de separarea de bypass-ul cardiopulmonar. Monoxidul de azot inhalat a fost administrat pe perioade de până la 7 zile în context perioperator, dar duratele obișnuite de tratament sunt 24-48 ore.

#### *Dezobișnuire*

Încercările de întrerupere a administrării de Monoxid de azot Messer trebuie inițiate imediat ce parametri hemodinamici au fost stabilizați, în asociere cu întreruperea ventilației mecanice și a suportului inotrop. Întreruperea terapiei cu monoxid de azot inhalat trebuie efectuată treptat. Doza trebuie redusă gradat de la 1 ppm în decurs de 30 minute, cu observarea atentă a presiunii sistemice și centrale și apoi întreruptă. Trebuie să se încerce întreruperea cel puțin o dată la 12 ore, când pacientul este stabil, la o doză scăzută de Monoxid de azot Messer.

O întrerupere prea rapidă a terapiei cu monoxid de azot inhalat prezintă riscul unei noi creșteri a tensiunii arteriale pulmonare, urmată de instabilitate circulatorie.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Monoxid de azot Messer la nou-născuții prematuri cu vârsta gestațională sub 34 săptămâni nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Pentru administrare endotraheopulmonară.

Monoxidul de azot este administrat pacientului prin ventilație mecanică după diluarea cu un amestec de oxigen/aer, utilizând un sistem aprobat de administrare a monoxidului de azot (marcat CE). Înainte de începerea terapiei, în timpul instalării, asigurați-vă că setarea dispozitivului corespunde cu concentrația de gaz din butelie.

Sistemul de administrare trebuie să furnizeze o concentrație constantă de Monoxid de azot Messer inhalat, indiferent de ventilator. Cu un ventilator neonatal cu flux continuu, acest lucru se poate realiza prin administrarea unui debit scăzut de Monoxid de azot Messer în membrul inspirator al circuitului de ventilație mecanică. Ventilația neonatală cu flux intermitent poate fi asociată cu valori extreme ale concentrației de acid nitric. Sistemul de administrare a monoxidului de azot pentru ventilație cu flux intermitent trebuie să fie adecvat pentru a evita valorile extreme ale concentrației de monoxid de azot.

Concentrația de Monoxid de azot Messer inspirat trebuie măsurată continuu în membrul inspirator al circuitului din apropierea pacientului. De asemenea, trebuie măsurate concentrațiile de dioxid de azot (NO<sub>2</sub>) și FiO<sub>2</sub> în același loc, utilizând un echipament de monitorizare calibrat și aprobat (marcat CE). Pentru siguranța pacientului, trebuie setate alarme corespunzătoare pentru Monoxid de azot Messer ( $\pm 2$  ppm din doza prescrisă), NO<sub>2</sub> (1 ppm) și FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Presiunea gazului din butelia cu Monoxid de azot Messer trebuie afișată pentru a permite înlocuirea la timp a buteliei fără întreruperi accidentale ale tratamentului și trebuie să fie disponibile butelii cu gaz de rezervă pentru a asigura o înlocuire promptă. Terapia cu Monoxid de azot Messer trebuie să fie disponibilă pentru ventilație manuală, de exemplu aspirație, transportul pacientului și resuscitare.

În cazul unei defectări a sistemului sau al unei pene de curent, trebuie să fie disponibilă o sursă de alimentare de rezervă alimentată de la baterie și un sistem de rezervă de administrare a monoxidului de

azot. Sursa de alimentare a echipamentului de monitorizare trebuie să fie independentă de funcția dispozitivului de administrare.

Limita superioară a expunerii (expunerea medie) la monoxid de azot pentru personal, definită de legislația muncii, este de 25 ppm la 8 ore (30 mg/m<sup>3</sup>) în majoritatea țărilor, iar limita corespunzătoare pentru NO<sub>2</sub> este de 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Instruire în vederea administrării*

Principalele elemente care trebuie incluse în instruirea personalului din spital sunt următoarele.

Instalare și racorduri corecte

- Racordurile la butelia cu gaz și la circuitul de ventilație mecanică a pacientului

Operare

- Procedura listei de verificare înainte de utilizare (o serie de etape necesare imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient pentru a exista siguranța că sistemul funcționează în mod corespunzător și că acesta este curățat de NO<sub>2</sub>)
- Setarea dispozitivului la concentrația corectă de monoxid de azot care urmează să fie administrată
- Setarea monitoarelor de NO, NO<sub>2</sub> și O<sub>2</sub> pentru limitele superioare și inferioare de alarmă
- Utilizarea sistemului manual de administrare de rezervă
- Procedurile de schimbare corectă a buteliilor cu gaz și de purjare a sistemului
- Alarmer pentru depanare
- Calibrarea monitorului de NO, NO<sub>2</sub> și O<sub>2</sub>
- Proceduri lunare de verificare a performanțelor sistemului

#### *Monitorizarea formării de methemoglobină (MetHb)*

Se cunoaște că nou-născuții și sugarii prezintă o activitate diminuată a MetHb-reductazei comparativ cu adulții. Concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu Monoxid de azot Messer, utilizând un analizor care poate face distincția în mod fiabil între hemoglobina fetală și methemoglobină. Dacă este > 2,5%, doza de Monoxid de azot Messer trebuie redusă și poate fi avută în vedere administrarea de medicamente reducătoare, de exemplu albastru de metilen. Cu toate că o creștere semnificativă a concentrației de methemoglobină este neobișnuită, dacă primul nivel este scăzut, este prudent să se repete măsurarea methemoglobinei zilnic sau o dată la două zile.

La adulții supuși unor intervenții chirurgicale cardiace, concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu Monoxid de azot Messer NO. Dacă fracția de methemoglobină crește la un nivel care poate compromite administrarea adecvată de oxigen, doza de Monoxid de azot Messer trebuie redusă și poate fi avută în vedere administrarea de medicamente reducătoare, de exemplu albastru de metilen.

#### *Monitorizarea formării de dioxid de azot (NO<sub>2</sub>)*

Imediat înainte de inițierea tratamentului la fiecare pacient, trebuie aplicată procedura corectă de purjare a sistemului de NO<sub>2</sub>. Concentrația de NO<sub>2</sub> trebuie menținută la un nivel cât mai redus posibil și întotdeauna < 0,5 ppm. Dacă NO<sub>2</sub> este > 0,5 ppm, sistemul de administrare trebuie evaluat pentru detectarea unei eventuale defecțiuni, analizorul de NO<sub>2</sub> trebuie recalibrat, iar Monoxidul de azot Messer și/sau FiO<sub>2</sub> trebuie reduse, dacă este posibil. Dacă apare o modificare neașteptată a concentrației de Monoxid de azot Messer, sistemul de administrare trebuie evaluat pentru detectarea unei eventuale defecțiuni, iar analizorul trebuie recalibrat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nou-născuții cunoscuți a fi dependenți de șunt sanguin dreapta-stânga sau stânga-dreapta semnificativ.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Răspuns inadecvat

Dacă se consideră că răspunsul clinic este inadecvat la 4-6 ore de la inițierea tratamentului cu Monoxid de azot Messer, trebuie avute în vedere următoarele:

Pentru pacienții care vor fi trimiși la alt spital, pentru a preveni agravarea stării lor la întreruperea bruscă a administrării de Monoxid de azot Messer, trebuie să se asigure disponibilitatea monoxidului de azot în timpul transportului. Trebuie avute în vedere măsuri de urgență, precum oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO), dacă există, în situația unei deteriorări continue sau a lipsei ameliorării, definite de criteriile pe baza circumstanțelor locale.

##### Grupe speciale de pacienți

În cadrul studiilor clinice nu s-a demonstrat eficacitatea utilizării de monoxid de azot inhalat la pacienții cu hernie diafragmatică congenitală.

Tratamentul cu monoxid de azot inhalat poate agrava insuficiența cardiacă în situația unui șunt stânga-dreapta. Această situație este determinată de vasodilatații pulmonare nedorite cauzate de monoxidul de azot inhalat, ceea ce duce la o creștere și mai mare a hiperperfuziei pulmonare preexistente, putând determina astfel insuficiență cardiacă anterogradă sau retrogradă. Prin urmare, se recomandă ca, înainte de administrarea monoxidului de azot, să se efectueze cateterismul arterei pulmonare sau examinarea ecocardiografică a hemodinamicii centrale. Monoxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu defect cardiac complex, în care tensiunea ridicată din artera pulmonară este importantă pentru menținerea circulației.

De asemenea, monoxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție ventriculară stângă compromisă și presiune capilară pulmonară (PCP) crescută la nivelul inițial, întrucât aceștia pot prezenta un risc crescut de apariție a insuficienței cardiace (de exemplu edem pulmonar).

##### Întreruperea terapiei

Administrarea de Monoxid de azot Messer nu trebuie întreruptă brusc deoarece poate determina creșterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) și/sau scăderea oxigenării sanguine (PaO<sub>2</sub>). Scăderea oxigenării și creșterea PAP se pot produce, de asemenea, la nou-născuții fără un răspuns evident la administrarea de Monoxid de azot Messer. Dezobișnuirea de monoxidul de azot inhalat trebuie efectuată cu prudență. La pacienții transportați la alte unități medicale pentru tratament suplimentar, care necesită continuarea administrării de monoxid de azot inhalat, trebuie să se ia măsuri pentru a asigurarea administrării continue de monoxid de azot inhalat în timpul transportului. Medicul trebuie să aibă acces, la patul pacientului, la un sistem de administrare de monoxid de azot de rezervă.

##### Formarea de methemoglobină

O mare porțiune de monoxid de azot pentru inhalare este absorbită sistemic. Producții finali ai monoxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul. Concentrațiile de methemoglobină din sânge trebuie monitorizate, vezi pct. 4.2.

##### Formarea de dioxid de azot (NO<sub>2</sub>)

NO<sub>2</sub> se formează rapid în amestecurile de gaze care conțin monoxid de azot și O<sub>2</sub>, iar monoxidul de azot poate astfel determina inflamații și leziuni la nivelul căilor respiratorii. Doza de monoxid de azot trebuie redusă în cazul în care concentrația de NO<sub>2</sub> depășește 0,5 ppm.

##### Efecte asupra trombocitelor

Modelele animale au arătat că monoxidul de azot poate interacționa cu hemostaza, având ca rezultat o durată crescută de sângerare. Datele la subiecți umani adulți sunt contradictorii și nu s-a produs nicio creștere a complicațiilor hemoragice în cadrul studiilor randomizate controlate efectuate la pacienți neonatali născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică.

Se recomandă monitorizarea periodică a hemostazei și măsurarea timpului de sângerare pe parcursul administrării de Monoxid de azot Messer mai mult de 24 ore pacienților cu modificări funcționale sau cantitative ale trombocitelor, cu un factor scăzut de coagulare sau care urmează tratament anticoagulant.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pe baza datelor disponibile, nu se poate exclude o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic cu alte medicamente utilizate în tratamentul insuficienței respiratorii hipoxice. Ar putea exista un efect cumulativ cu Monoxid de azot Messer asupra riscului de apariție a methemoglobinemiei cu substanțe donoare ale monoxidului de azot, incluzând nitroprusiat de sodiu și nitroglicerina. Monoxidul de azot a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu tolazolină, dopamină, dobutamină, steroizi, surfactant și ventilație de mare frecvență.

Utilizarea concomitentă cu alte vasodilatatoare (de exemplu sildenafil) nu este studiată pe scară largă. Datele disponibile sugerează efecte cumulative asupra circulației centrale, tensiunii arteriale pulmonare și performanțelor ventriculului drept. Asocierea monoxidului de azot inhalat cu alte vasodilatatoare care acționează prin intermediul sistemelor cGMP sau cAMP trebuie efectuată cu prudență.

Există un risc crescut de formare a methemoglobinei dacă se administrează substanțe cu tendință cunoscută de creștere a concentrațiilor de methemoglobină concomitent cu monoxidul de azot (de exemplu nitrați alchilici și sulfamide). Substanțele cunoscute a cauza concentrații crescute de methemoglobină trebuie astfel utilizate cu prudență în timpul terapiei cu monoxid de azot inhalat. Prilocaina, administrată pe cale orală, parenterală sau topică poate cauza methemoglobinemie. Este necesară prudență atunci când se administrează Monoxid de azot Messer în același timp cu medicamente ce conțin prilocaină.

În prezența oxigenului, monoxidul de azot se oxidează rapid în derivați care sunt toxici pentru epiteliul bronșic și membrana alveolo-capilară. Dioxidul de azot (NO<sub>2</sub>) este principala substanță formată și poate determina inflamații și leziuni la nivelul căilor respiratorii. Există, de asemenea, date la animale care sugerează o susceptibilitate crescută la infecții ale căilor respiratorii în urma expunerii la concentrații scăzute de NO<sub>2</sub>. În timpul tratamentului cu monoxid de azot, concentrația de NO<sub>2</sub> trebuie să fie < 0,5 ppm în intervalul de dozare a monoxidului de azot < 20 ppm. Dacă, în orice moment, concentrația de NO<sub>2</sub> depășește 1 ppm, doza de monoxid de azot trebuie redusă imediat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind monitorizarea formării de NO<sub>2</sub>.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea monoxidului de azot la femeile gravide sunt inexistente. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă monoxidul de azot se excretă în laptele uman.

Monoxid de azot Messer nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării.

##### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Întreruperea bruscă a administrării de monoxid de azot inhalat poate determina o reacție de rebound, care constă în scăderea oxigenării și creșterea presiunii centrale, urmată de scăderea tensiunii arteriale sistemice. Reacția de rebound este cea mai frecventă reacție adversă observată în asociere cu utilizarea clinică a monoxidului de azot inhalat. Reacția de rebound poate fi observată la început, dar și mai târziu în timpul tratamentului.

În cadrul unui studiu clinic (NINOS), grupurile de tratament au fost similare în ceea ce privește incidența și severitatea hemoragiei intracraniene, hemoragiei de gradul IV, leucomalaciei periventriculare, infarctului cerebral, convulsiilor care au necesitat tratament cu anticonvulsivante, hemoragiei pulmonare sau hemoragiei gastro-intestinale.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse (RAM) care au fost raportate în urma utilizării de monoxid de azot inhalat fie din studiul CINGRI, efectuat la 212 nou-născuți, fie din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului la nou-născuți (cu vârsta  $\leq 1$  lună). Categoriile de frecvență prezentate utilizează următoarea convenție:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente	( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Foarte rare	( $< 1/10000$ )
Cu frecvență necunoscută	(care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemie <sup>a</sup>	-	-	-
Tulburări cardiace	-	-	-	-	-	Bradicardie <sup>b</sup> (în urma întreruperii bruște a terapiei)
Tulburări vasculare	-	Hipotensiune arterială <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Atelectazie <sup>a</sup>	-	-	-	Hipoxie <sup>b,d</sup> Dispnee <sup>c</sup> Disconfort toracic <sup>c</sup> Uscăciune a gâtului <sup>c</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	-	-	-	-	-	Cefalee <sup>c</sup> Amețeală <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Identificate din studiul clinic

<sup>b</sup> Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață

<sup>c</sup> Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață, manifestate de personalul medical în urma expunerii accidentale

<sup>d</sup> Date din cadrul supravegherii siguranței după punerea pe piață (PMSS), efecte asociate cu întreruperea bruscă a administrării medicamentului și/sau defectarea sistemului de administrare. Au fost descrise reacții de rebound rapide, cum ar fi vasoconstricție pulmonară accentuată și hipoxie, în urma întreruperii bruște a terapiei cu monoxid de azot inhalat, precipitând colapsul cardiovascular.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Terapia cu monoxid de azot inhalat poate determina o creștere a concentrației de methemoglobină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Supradozajul cu Monoxid de azot Messer se manifestă prin creșteri ale concentrațiilor de methemoglobină și de NO<sub>2</sub>. Concentrația crescută de NO<sub>2</sub> poate cauza leziuni pulmonare acute. Creșterea concentrației de methemoglobină reduce capacitatea sistemului circulator de a transporta oxigen.

#### Tratament

În cadrul studiilor clinice, concentrațiile de NO<sub>2</sub> > 3 ppm sau concentrațiile de methemoglobină > 7% au fost tratate prin reducerea dozei sau întreruperea administrării de monoxid de azot inhalat.

Methemoglobinemia care nu dispare după reducerea dozei sau întreruperea terapiei poate fi tratată prin administrare intravenoasă de vitamina C, administrare intravenoasă de albastru de metilen sau prin transfuzii de sânge, în funcție de situația clinică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator, codul ATC: R07AX01

#### Mecanism de acțiune

Monoxidul de azot este un compus produs de numeroase celule din organism. Acesta relaxează mușchiul neted vascular prin legarea guanilat-ciclazei citosolice de hem, activând guanilat-ciclaza și crescând concentrațiile intracelulare de guanozină 3',5' ciclic monofosfat, care cauzează apoi vasodilatația. Atunci când este inhalat, monoxidul de azot produce vasodilatație pulmonară selectivă.

#### Efecte farmacodinamice

Monoxidul de azot pare să crească presiunea parțială a oxigenului arterial (PaO<sub>2</sub>) prin dilatarea vaselor pulmonare în zonele mai bine ventilate ale plămânului, redistribuind fluxul sanguin pulmonar din regiunile plămânului cu raporturi de ventilație/perfuzie (V/Q) scăzute spre regiunile cu raporturi normale.

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPNN) se produce ca defect de dezvoltare primar sau ca o afecțiune secundară altor boli precum sindromul de aspirație a meconiului (SAM), pneumonia, sepsisul, boala membranelor hialine, hernia diafragmatică congenitală (HDC) și hipoplazia pulmonară. În aceste afecțiuni, rezistența vasculară pulmonară (RVP) este ridicată, ceea ce determină hipoxemie secundară șuntului sanguin dreapta-stânga prin ductul arterial și foramen ovale persistente. La nou-născuții cu HTPPNN, monoxidul de azot inhalat poate ameliora oxigenarea (după cum s-a indicat prin creșteri semnificative ale PaO<sub>2</sub>).



### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea monoxidului de azot inhalat a fost investigată la nou-născuții la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică rezultată dintr-o varietate de etiologii.

În cadrul studiului NINOS, 235 nou-născuți cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a li se administra 100% O<sub>2</sub> cu (n=114) sau fără (n=121) monoxid de azot, majoritatea cu o concentrație inițială de 20 ppm cu dezobișnuire pe cât posibil la doze mai mici și o durată medie de expunere de 40 ore. Obiectivul acestui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo a fost de a determina dacă monoxidul de azot inhalat ar reduce incidența decesului și/sau a inițierii oxigenării prin membrană extracorporală (ECMO). Nou-născuții cu un răspuns incomplet la 20 ppm au fost evaluați pentru un răspuns la 80 ppm de monoxid de azot sau gaz de control. Incidența combinată a decesului și/sau inițierii ECMO (criteriul final principal definit prospectiv) a arătat un avantaj semnificativ pentru grupul tratat cu monoxid de azot (46% față de 64%, p=0,006). Datele au mai sugerat lipsa beneficiilor suplimentare pentru doza mai ridicată de monoxid de azot. Reacțiile adverse înregistrate s-au produs cu rate de incidență similare la ambele grupuri. Examinările de urmărire la vârsta de 18-24 luni au fost similare la ambele grupuri în ceea ce privește evaluările psihice, motorii, audiologice și neurologice.

În cadrul studiului CINRGI, 186 nou-născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a li se administra fie monoxid de azot (n=97), fie gaz nitric (placebo; n=89), cu o doză inițială de 20 ppm redusă la 5 ppm în interval de 4 până la 24 ore, cu o durată medie de expunere de 44 ore. Criteriul final principal definit prospectiv l-a reprezentat primirea de ECMO. Semnificativ mai puțini nou-născuți din grupul tratat cu monoxid de azot au necesitat ECMO comparativ cu grupul de control (31% față de 57%, p<0,001). Grupul tratat cu monoxid de azot a prezentat o oxigenare semnificativ ameliorată, măsurată în funcție de PaO<sub>2</sub>, OI și gradientul alveolar-arterial (p<0,001 pentru toți parametri). Din cei 97 pacienți tratați cu monoxid de azot, la 2 (2%) administrarea medicamentului de studiu a fost întreruptă din cauza concentrațiilor de metemoglobină > 4%. Frecvența și numărul de reacții adverse au fost similare la ambele grupuri de studiu.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace se observă frecvent o creștere a tensiunii arteriale pulmonare din cauza vasoconstricției pulmonare. S-a demonstrat că monoxidul de azot inhalat reduce selectiv rezistența vasculară pulmonară și scade hipertensiunea arterială pulmonară. Aceasta poate crește fracția de eiecție a ventriculului drept. La rândul lor, aceste efecte determină îmbunătățirea circulației sanguine și a oxigenării în circulația pulmonară.

În cadrul studiului INOT27, 795 sugari prematuri (VG < 29 săptămâni) cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a li se administra fie monoxid de azot (n=395) în doză de 5 ppm, fie azot (placebo n=400), începând cu primele 24 ore de viață, și tratați timp de cel puțin 7 zile, până la 21 zile. Rezultatul principal, al criteriilor finale combinate de eficacitate, constând în deces sau boală bronhopulmonară (BBP) la vârsta gestațională (VG) de 36 săptămâni, nu a fost semnificativ diferit de la un grup la altul, chiar și în cazul ajustării în funcție de vârsta gestațională ca covariabilă (p=0,40) sau de greutatea la naștere ca covariabilă (p=0,41). Incidența globală a hemoragiei intraventriculare a fost de 114 (28,9%) în rândul nou-născuților tratați cu NO comparativ cu 91 (22,9%) în rândul grupului de control. Numărul total de decese în săptămâna 36 a fost puțin mai mare în grupul cu NO; 53/395 (13,4%) comparativ cu 42/397 (10,6%) în grupul de control. Studiul INOT25, care a investigat efectele NO la nou-născuți prematuri cu hipoxie, nu a indicat o îmbunătățire a numărului de pacienți vii fără BBP. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiei intraventriculare sau a decesului în acest studiu. Studiul BALLR1, care a evaluat, de asemenea, efectele NO la nou-născuți prematuri, dar în care tratamentul cu NO a fost inițiat la 7 zile și în doză de 20 ppm, a constatat o creștere semnificativă a numărului de nou-născuți vii fără BBP în săptămâna gestațională 36, 121 (45% comparativ cu 95 (35,4%)) p<0,028. Nu s-au observat semne ale unei creșteri a reacțiilor adverse în acest studiu.

Monoxidul de azot intră în reacție chimică cu oxigenul, formând dioxid de azot.

Monoxidul de azot are un electron liber, care face ca molecula să fie reactivă. În țesutul biologic, monoxidul de azot poate forma peroxinitrit cu superoxidul ( $O_2^-$ ), un compus instabil care poate determina leziuni tisulare prin alte reacții de oxido-reducere. În plus, monoxidul de azot are afinitate pentru metaloproteine și poate reacționa de asemenea cu grupările de SH din proteine, formând compuși nitrozilici. Nu se cunoaște semnificația clinică a reactivității chimice a monoxidului de azot în țesuturi. Studiile arată că monoxidul de azot prezintă efecte farmacodinamice pulmonare la concentrații de numai 1 ppm în căile respiratorii.

Agencia Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu monoxid de azot inhalat la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea pulmonară persistentă și alte boli cardiopulmonare. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și distribuție

Farmacocinetica monoxidului de azot a fost studiată la adulți. Monoxidul de azot este absorbit sistemic în urma inhalării. Cea mai mare parte a acestuia traversează patul capilar pulmonar unde se combină cu hemoglobina care este 60% până la 100% saturată cu oxigen. La acest nivel de saturare cu oxigen, monoxidul de azot se combină predominant cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. La un nivel scăzut de saturare cu oxigen, monoxidul de azot se poate combina cu deoxihemoglobina pentru a forma temporar nitrozilhemoglobină, care este transformată în oxizi nitrici și methemoglobină în urma expunerii la oxigen. În cadrul sistemului pulmonar, monoxidul de azot se poate combina cu oxigenul și apa producând dioxid de azot, respectiv nitrit, care interacționează cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. Astfel, produsele finale ale monoxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul.

### Metabolizare

Disponerea methemoglobinei a fost investigată la nou-născuții cu insuficiență respiratorie în funcție de timp și concentrația de expunere la monoxidul de azot. Concentrațiile de methemoglobină cresc în primele 8 ore de expunere la monoxid de azot. Concentrațiile medii de methemoglobină au rămas sub 1% la grupul cu placebo și la grupurile tratate cu monoxid de azot în doză de 5 ppm și 20 ppm, dar au atins aproximativ 5% la grupul tratat cu monoxid de azot în concentrație de 80 ppm. Au fost atinse concentrații de methemoglobină > 7% doar la pacienții cărora li s-a administrat doza de 80 ppm, reprezentând 35% din grup. Timpul mediu de atingere a concentrației maxime de methemoglobină a fost de  $10 \pm 9$  (AS) ore (în medie 8 ore) la acești 13 pacienți; un singur pacient nu a depășit 7% înainte de 40 de ore.

### Eliminare

Nitratul a fost identificat ca metabolitul predominant al monoxidului de azot excretat în urină, reprezentând > 70% din doza de monoxid de azot inhalat. Nitratul este eliminat din plasmă pe cale renală la rate care se apropie de rata de filtrare glomerulară.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică în utilizarea clinică.

Toxicitatea acută este legată de anoxia determinată de concentrațiile crescute de methemoglobină.

Monoxidul de azot este genotoxic în unele sisteme de testare. Nu s-au observat dovezi ale vreunor efecte carcinogene la expuneri prin inhalare până la doza recomandată (20 ppm) la șobolan, timp de 20 ore/zi timp de până la doi ani. Nu s-au investigat expuneri mai crescute. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

Azot.

## 6.2 Incompatibilități

În prezența oxigenului NO formează rapid NO<sub>2</sub>, vezi pct. 4.5.

## 6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 50°C.

Trebuie respectate toate reglementările privind manipularea recipientelor sub presiune.

A se păstra în butelia pentru gaz originală. A nu se transfera conținutul din butelia pentru gaz originală în altă butelie pentru gaz.

Păstrați buteliile cu gaz în interior, în încăperi bine aerisite sau în exterior, în magazii aerisite unde sunt ferite de ploaie și lumina directă a soarelui.

Feriți buteliile cu gaz de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

### Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc aerisit, curat și încuiat, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc, un spațiu separat trebuie dedicat păstrării buteliilor ce conțin monoxid de azot.

### Păstrarea în departamentul medical

Butelia cu gaz trebuie amplasată într-un loc dotat cu materialele corespunzătoare pentru a menține butelia cu gaz în poziție verticală.

### Transportul buteliilor cu gaz

Buteliile cu gaz trebuie transportate cu ajutorul unor materiale corespunzătoare, pentru a le proteja împotriva riscurilor de șocuri și căderi.

În timpul transferurilor pacienților tratați cu Monoxid de azot Messer NO între spitale sau în cadrul spitalelor, buteliile cu gaz trebuie ambalate fix și menținute în poziție verticală, pentru a se evita riscul căderii sau al unui debit modificat necorespunzător. De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită fixării regulatorului de presiune pentru a se evita riscul unor defectări accidentale.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

O butelie pentru gaz din aluminiu de 2 litri, de 10 litri și de 20 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 200 bari, prevăzută cu o valvă de menținere a presiunii reziduale din oțel inoxidabil, cu racord de ieșire specific.

Capacitatea de apă a recipientului (l)	Cantitatea echivalentă de monoxid de azot gazos în litri la 1 bar și 15°C
2	381
10	1903
20	3806

Mărimi de ambalaj:

Butelie pentru gaz din aluminiu de 2 litri

Butelie pentru gaz din aluminiu de 10 litri  
Butelie pentru gaz din aluminiu de 20 litri

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Instrucțiuni de utilizare/manipulare a Monoxidului de azot Messer

La conectarea unei butelii cu Monoxid de azot Messer la sistemul de administrare, asigurați-vă întotdeauna că butelia conține aceeași concentrație pentru care este configurat sistemul.

Pentru a se evita orice incidente, trebuie respectate cu strictețe următoarele instrucțiuni.

- trebuie să se verifice starea corespunzătoare a materialului înainte de utilizare
- buteliile cu gaz trebuie ambalate fix pentru a preveni căderea
- valva nu trebuie deschisă cu violență, ci lent
- nu trebuie să se utilizeze o butelie cu gaz a cărei valvă nu este protejată cu un capac sau o carcasă
- regulatorul de presiune trebuie purjat de amestecul azot-monoxid de azot înaintea fiecărei noi utilizări pentru a preveni inhalarea de dioxid de azot
- o valvă defectă nu trebuie să fie nici utilizată, nici reparată. Aceasta trebuie returnată distribuitorului/fabricantului
- regulatorul de presiune nu trebuie strâns cu cleștele, din cauza riscului de deteriorare a garniturii de etanșare

Toate echipamentele utilizate la administrarea de monoxid de azot, incluzând conectorii, tubulatura și circuitele, trebuie să fie fabricate din materiale compatibile cu gazul. Din punct de vedere al coroziunii, sistemul de administrare poate fi împărțit în două zone: 1) De la supapa buteliei cu gaz la umidificator (gaz uscat) și 2) De la umidificator la orificiul de evacuare (gaz umed care poate conține NO<sub>2</sub>). Testele arată că amestecurile de monoxid de azot uscat pot fi utilizate în asocieri cu majoritatea materialelor. Cu toate acestea, prezența dioxidului de azot și a umidității creează o atmosferă agresivă. Dintre materialele metalice de construcție, poate fi recomandat numai oțelul inoxidabil. Polimerii testați care pot fi utilizați în sistemele de administrare de monoxid de azot includ polietilena (PE) și polipropilena (PP). Nu trebuie să se utilizeze cauciuc butilic, poliamidă și poliuretan. Politrifluorocloroetilena, copolimerul hexafluoropropen-viniliden și politetrafluoretilena au fost utilizate masiv în asocieri cu monoxidul de azot pur și alte gaze corozive. Acestea au fost considerate inerte în atât de mare măsură încât nu a fost necesară testarea.

Este interzisă instalarea unui sistem de tuburi de monoxid de azot cu o stație de alimentare cu butelii de gaz, rețea fixă și unități terminale.

În general, nu este necesară eliminarea gazului în exces, însă trebuie luată în considerare calitatea aerului din mediul de la locul de muncă, iar concentrațiile reziduale de NO sau NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> trebuie să nu depășească limitele de expunere ocupațională stabilite la nivel național. Expunerea accidentală la monoxid de azot a personalului spitalicesc a fost asociată cu evenimente adverse (vezi pct. 4.8).

### Instrucțiuni de eliminare a buteliei pentru gaz

Butelia pentru gaz nu trebuie aruncată când este goală. Buteliile pentru gaz golite vor fi colectate de furnizor.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Messer Romania Gaz SRL  
Str. Delea Veche nr. 24, Corp A, Etaj 3, 024102 București S2  
România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11303/2018/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2018