

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Neophyr 225 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen
Neophyr 450 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen
Neophyr 1000 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov (II) oksid 225 ppm mol/mol.
Dušikov (II) oksid 450 ppm mol/mol.
Dušikov (II) oksid 1000 ppm mol/mol.

Za dušikov (II) oksid (NO) 225 ppm mol/mol

Dušikov (II) oksid (NO) 0,225 ml u
dušiku (N₂) 999,775 ml.

Za dušikov (II) oksid (NO) 450 ppm mol/mol

Dušikov (II) oksid (NO) 0,450 ml u
dušiku (N₂) 999,55 ml.

Za dušikov (II) oksid (NO) 1000 ppm mol/mol

Dušikov (II) oksid (NO) 1 ml u
dušiku (N₂) 999 ml.

Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 150 bara daje 300 l plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15°C.

Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 150 bara daje 1500 l plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15°C.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, stlačen
Plin bez boje i mirisa

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neophyr je indiciran, u kombinaciji s ventilacijskom potporom i drugim odgovarajućim djelatnim tvarima, u sljedećim slučajevima:

- za liječenje novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 34 tjedna s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom povezanom s klinički ili ehokardiografski dokazanom plućnom hipertenzijom, radi poboljšanja oksigenacije i smanjenja potrebe za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom.

- kao dio liječenja perioperativne plućne hipertenzije povezane s operacijom srca u odraslih i novorođenčadi, dojenčadi i male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina, radi selektivnog smanjenja plućnog arterijskog tlaka i poboljšanja funkcije desne klijetke i oksigenacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

Propisivanje dušikovog (II) oksida treba nadzirati liječnik s iskustvom u intenzivnoj skrbi novorođenčadi. Propisivanje treba ograničiti na one jedinice za neonatologiju koje su odgovarajuće osposobljene za rad sa sustavom za dopremu dušikovog (II) oksida. Neophyr se smije primijeniti samo kako je propisao neonatolog.

Neophyr treba koristiti u ventilirane novorođenčadi koja će trebati potpomognutu ventilaciju >24 sata. Neophyr se smije primjenjivati samo nakon postizanja optimalne respiratorne potpore. To uključuje optimiziranje vrijednosti respiracijskog 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 treba nadzirati liječnik s iskustvom u kardiorakalnoj anesteziji i intenzivnoj skrbi. Propisivanje se treba ograničiti na one kardiorakalne jedinice koje su odgovarajuće osposobljene za rad sa sustavom za dopremu dušikovog (II) oksida. Neophyr se smije primijeniti samo kako je propisao anesteziolog ili liječnik intenzivne skrbi.

Doziranje

Doziranje se određuje prema zdravstvenom stanju bolesnika.

Zbog mogućeg rizika stvaranja NO₂, potrebno je kontinuirano praćenje NO₂.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

Novorođenčad gestacijske dobi ≥ 34 tjedna: Maksimalna preporučena doza Neophyra je 20 ppm i ne smije se prekoračiti. Što je prije moguće, odnosno u prvih 4-24 sata terapije, dozu treba postupno smanjiti na 5 ppm ili manje, titrirajući ju prema individualnoj potrebi bolesnika, sve dok su klinički parametri (oksigenacija, plućni arterijski tlak) unutar željenih granica. Terapiju inhalacijom dušikovog (II) oksida treba održavati na razini od 5 ppm sve dok se oksigenacija novorođenčeta ne poboljša, tako da frakcija udahnutog kisika bude ispod 60% ($FiO_2 < 0,60$).

Liječenje može trajati do 96 sati ili dok se ne riješi stanje koje je uzrokovalo desaturaciju kisikom te dok bolesnik ne bude spreman za postupno prekidanje liječenja Neophyrom. Trajanje liječenja treba ograničiti na što kraće vrijeme. Trajanje liječenja može biti različito, ali obično ne dulje od 4 dana. Ukoliko ne dođe do adekvatnog odgovora na inhaliranje dušikovog (II) oksida, vidjeti dio 4.4.

Odvikavanje

S pokušajima odvikavanja od Neophyra treba započeti nakon što se ventilacijska potpora značajno smanji ili nakon 96 sati liječenja. Nakon donošenja odluke o prekidu liječenja dušikvim (II) oksidom, doza se mora smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta do jedan sat. Ako tijekom primjene Neophyra u dozi od 1 ppm nema promjene u oksigenaciji, FiO_2 treba povećati za 10%, prekinuti davanje Neophyra te pažljivo pratiti moguće znakove hipoksemije u novorođenčeta. Ako oksigenacija padne >20%, terapiju Neophyrom treba nastaviti u dozi od 5 ppm te ponovno razmotriti prekid terapije nakon 12 do 24 sata. Kod novorođenčadi koja se ne mogu odviknuti od Neophyra nakon 4 dana liječenja potrebna je dodatna dijagnostička obrada radi isključivanja drugih bolesti.

Plućna hipertenzija povezana s operacijom srca

Neophyr treba primjenjivati tek nakon optimizacije konzervativne potpore. Neophyr treba davati uz pažljivo praćenje hemodinamike i oksigenacije.

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

Početna doza za inhalaciju dušikovog (II) oksida iznosi 10 ppm (dijelova na milijun) udahnutog plina. Doza se može povećavati do 20 ppm ako nižom dozom nisu postignuti zadovoljavajući klinički učinci. Potrebno je dati najnižu učinkovitu dozu koju treba postupno smanjiti na 5 ppm, uz uvjet zadržavanja adekvatnog plućnog arterijskog tlaka i sistemske arterijske oksigenacije pri toj sniženoj dozi.

Nema dovoljno kliničkih podataka o predloženom doziranju djece u dobi od 12 do 17 godina.

Odrasli

Početna doza za inhalaciju dušikovog (II) oksida iznosi 20 ppm (dijelova na milijun) udahnutog plina. Doza se može povećavati do 40 ppm ako nižom dozom nisu postignuti zadovoljavajući klinički učinci. Potrebno je dati najnižu učinkovitu dozu koju treba postupno smanjiti na 5 ppm, uz uvjet održavanja adekvatnog plućnog arterijskog tlaka i sistemske arterijske oksigenacije pri toj sniženoj dozi.

Inhalirani dušikov (II) oksid brzo djeluje i u roku od 5 do 20 minuta zapaža se smanjenje plućnog arterijskog tlaka i poboljšanje oksigenacije. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora, doza se može titrirati nakon najmanje 10 minuta.

Potrebno je razmotriti prekid terapije ako nema primjetnih korisnih fizioloških učinaka 30 minuta nakon primjene lijeka.

Liječenje se može započeti u bilo kojem trenutku tijekom perioperativnog razdoblja kako bi se smanjio plućni tlak.

U kliničkim ispitivanjima liječenje se često započinjalo prije odvajanja s kardiopulmonalne prenosnice. Bolesnici su primali inhalaciju NO i do 7 dana tijekom perioperativnog razdoblja, ali liječenje je uobičajeno trajalo 24-48 sati.

Odvikavanje

Pokušaj odvikavanja od Neophrya potrebno je započeti čim se stabilizira hemodinamika u kombinaciji s odvikavanjem od ventilacijske i inotropne potpore. Prekid liječenja inhalacijskim dušikvim (II) oksidom treba provoditi postupno. Dozu treba postupno smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta uz pažljivo praćenje sistemskog i središnjeg tlaka, a zatim isključiti sustav.

Odvikavanje je potrebno pokušavati najmanje svakih 12 sati kada je bolesnik stabilan na niskoj dozi Neophrya.

Prebrzo odvikavanje od dušikovog (II) oksida nosi opasnost od povratnog povećanja plućnog arterijskog tlaka uz posljedičnu nestabilnost cirkulacije.

Dodatne informacije za posebne populacije bolesnika:

Nema značajnih podataka koji bi ukazivali na potrebu promjene preporučene doze u posebnih populacija kao u bolesnika s oštećenjem bubrenih/jetrenih funkcija ili u starijih osoba. Ipak, u takvih bolesnika preporučuje se oprez pri primjeni.

Sigurnost i djelotvornost inhalacije dušikovog (II) oksida u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedana još nije utvrđena.

Način primjene lijeka

Za primjenu inhalacijom

Različiti načini primjene Neophrya mogu utjecati na toksični profil lijeka. Treba slijediti upute o primjeni lijeka.

Dušikov (II) oksid se obično primjenjuje inhaliranjem bolesnika mehaničkom ventilacijom, nakon razrjeđivanja mješavinom kisika/zraka putem sustava za dopremu dušikovog (II) oksida koji je odobren za kliničku primjenu prema standardima Europske zajednice (s CE oznakom). Izravna endotrahealna primjena bez razrjeđivanja je kontraindicirana jer nosi rizik od lokalne lezije mukozne membrane koja dolazi u dodir s plinom.

NO se mora ispravno miješati s drugim plinovima u ventilacijskom krugu. Preporučljivo je smanjiti na minimum vrijeme kontakta između dušikovog (II) oksida i kisika u inspiracijskom dijelu kruga radi ograničavanja rizika od nastajanja toksičnih derivata oksidacije u inhaliranom plinu.

Sustav za dopremu treba osiguravati stalnu koncentraciju udahnutog Neophyra, bez obzira na ventilacijsku opremu i način rada ventilacije.

Kako bi se izbjegle greške u doziranju, koncentracija udahnutog Neophyra mora se stalno regulirati u inspiracijskom dijelu kruga blizu bolesnika i na završetku endotrahealne cijevi. Na istom mjestu moraju se regulirati i koncentracija dušikovog dioksida (NO_2) i FiO_2 pomoću kalibrirane i odobrene opreme za nadzor (s CE oznakom).

Koncentracija NO_2 u udisanoj mješavini mora biti što niža. Ako koncentracija NO_2 prekorači 1 ppm, doza Neophyra i/ili FiO_2 mora se smanjiti, nakon što se isključe moguće greške u sustavu za dopremu plina. Radi sigurnosti bolesnika moraju se postaviti odgovarajući alarmi za Neophyr ($\text{NO} \pm 2$ ppm propisane doze), NO_2 (maksimalno 1 ppm) i FiO_2 ($\pm 0,05$: frakcija udahnutog kisika ne smije varirati više od 5%). Ako dođe do neočekivane promjene u koncentraciji Neophyra, pogledajte upute za upotrebu uređaja za dopremu plina.

Tlak u spremniku za plin s Neophyrom mora se pratiti kako bi se spremnik zamijenio bez prekidanja ili promjene terapije. Na raspolaganju moraju biti i rezervni spremnici s plinom za pravovremenu zamjenu.

Mora postojati rezervni sustav za uređaj za dopremu plina, bilo kao vanjska ili kao ugrađena značajka. Moraju se poštovati upute za upotrebu uređaja.

Terapija Neophyrom mora biti dostupna za mehaničku i ručnu ventilaciju tijekom prijevoza i oživljavanja bolesnika. Liječnik mora imati rezervni sustav za dopremu dušikovog (II) oksida.

Praćenje stvaranje dušikovog dioksida (NO_2)

Dušikov dioksid (NO_2) brzo se stvara u plinskim mješavinama koje sadrže dušikov (II) oksid i O_2 .

Dušikov (II) oksid, u prisutnosti kisika, stvara dušikov dioksid (NO_2) u raznim količinama, ovisno o koncentracijama NO i O_2 . NO_2 je toksičan plin koji može prouzročiti upalu i oštećenja dišnih puteva; zato se njegovo stvaranje mora pažljivo pratiti.

Neposredno prije početka liječenja svakog bolesnika, poduzimajući odgovarajuće postupke, sustav se mora očistiti od NO_2 .

Koncentracija NO_2 mora biti što niža (ispod 0,5 ppm). Ako je koncentracija $\text{NO}_2 > 0,5$ ppm, sustav za dopremu plina mora se provjeriti prema uputama za upotrebu uređaja.

Praćenje stvaranja methemoglobina (MetHb)

Nakon inhalacije, krajnji spojevi dušikovog (II) oksida koji dopiju u sistemsku cirkulaciju čine methemoglobin i nitrat. Nitrat se u načelu izlučuje mokraćnim sustavom, a methemoglobin se reducira methemoglobin reduktazom.

Novorođenčad i dojenčad imaju smanjenu aktivnosti MetHb reduktaze u usporedbi s odraslima. Stoga se mora pratiti koncentracija methemoglobina u krvi. Potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina unutar jednog sata nakon početka terapije Neophyrom koristeći analizator koji može pouzdano razlikovati fetalni hemoglobin i MetHb. Ako je vrijednost MetHb $> 2,5\%$, doza Neophyra mora se smanjiti, a razmotrit će se i primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila. Iako nije uobičajeno da se razina MetHb značajno povisi ako je prilikom prvog mjerenja razina bila niska, iz predostrožnosti treba ponavljati mjerenja MetHb svakih svakih 12-24 sata.

U odraslih bolesnika koji se podvrgavaju operaciji srca potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina u roku od jednog sata nakon početka terapije Neophyrom. Ako se udio methemoglobina poveća na razinu koja

može ugroziti odgovarajuću dopremu kisika, doza Neophyra mora se smanjiti, a može se razmotriti i primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila.

Ograničenja izloženosti za bolničko osoblje

Gornje granice izloženosti (prosječna izloženost) zdravstvenih radnika dušikovom (II) oksidu i dušikovom dioksidu definirane su zakonom o radu.

Obavezno je praćenje atmosferskih razina NO₂ u skladu s nacionalnim sigurnosnim propisima.

Edukacija o primjeni lijeka

Bolničko medicinsko osoblje mora biti educirano u skladu s uputama za upotrebu uređaja za dopremu plina.

4.3 Kontraindikacije

- Novorođenčad za koju je ustanovljen desno-lijevi ili značajni lijevo-desni šant.
- Bolesnici s urođenim ili stečenim nedostatkom methemoglobin reduktaze (MetHb reduktaza) ili glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mjere opreza kako bi se izbjegla izloženost tijekom liječenja udahnutim Neophyrom

- Prilikom pripreme i primjene Neophyra slijediti standardne operativne postupke
- Instalirati sustav pročišćavanja na ventilatorima za zrak koji bolesnik izdiše
- Uzeti uzorke zraka prilikom obuke terapeuta o primjenjivanju iNO terapije
- Osigurati prijenosne osobne alarmne uređaje koji upozoravaju osoblje ako razine NO ili NO₂ u zraku premaše dozvoljene granice sigurnosti na radu

Mjere opreza kako bi se izbjeglo slučajno pražnjenje spremnika za plinove i druga mjere

Spontano curenje dušikovog (II) oksida iz spremnika za plinove je vrlo rijetko zbog strogih kontrola na mjestima gdje se spremnici pune.

Do slučajnog ispuštanja može doći ako je spremnik pao tako da je ventil oštećen i propušta.

Kako bi se to izbjeglo:

- Bolničko osoblje mora uvijek čuvati spremnike za plinove u uspravnom položaju i čvrsto ih fiksirati kako bi se izbjegla opasnost od pada ili prevrtanja.
- Sa spremnicima za plinove treba pažljivo rukovati kako se ne bi naglo protresli ili pali.
- Prevoziti spremnike za plinove samo u odgovarajućoj vrsti i veličini vozila s opremom za takvu namjenu.
- Ako dođe do nenamjernog ispuštanja, plinoviti NO koji iscuri može se prepoznati po karakterističnoj narančasto-smeđoj boji i jakim slatkastom i metalnom mirisu. Preporučuje se evakuacija prostorije i otvaranje vanjskih prozora.
- U ormar ili spremište treba instalirati ventilacijski sustav za odvod zraka kako bi se održavao negativan tlak u prostoriji za odlaganje spremnika.
- Bilo bi korisno postaviti sustav za praćenje NO i N₂ kako bi se konstantno kontrolirala koncentracija NO i N₂ u prostorijama za odlaganje spremnika za plinove NO i prostorijama za primjenu terapije i tako pravovremeno upozorili osoblje ako dođe do slučajnog ispuštanja. (Plinoviti dušik mogao bi se širiti u okolnom zraku i smanjiti razinu kisika u okolišu).

Ocjena odgovora na liječenje

U novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 34 tjedna s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom povezanom s klinički ili ehokardiografski dokazanom plućnom hipertenzijom, jedan dio bolesnika koji prima terapiju

inhaliranim NO, ne odgovara na liječenje. Raspon bolesnika bez odgovora kreće se od 30% do 45%, ovisno o predodređenim kliničkim vrijednostima za adekvatan odgovor. Konvencionalni pokazatelji odgovora uključuju porast od 20% u indeksu oksigenacija i/ili smanjenje od 20% kod plućnog arterijskog tlaka. U djece, zabilježen je slabiji odgovor na oksigenaciju kod novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija.

U kliničkim ispitivanjima djelotvornost primjene inhalacijskog NO nije dokazana u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom.

Ako je prema prosudbi klinički odgovor nezadovoljavajući 4-6 sati poslije početka primjene Neophyry, treba razmotriti sljedeće:

- U slučaju progresivnog pogoršanja ili izostanka poboljšanja stanja bolesnika, definiranog prema unaprijed određenim kriterijima, ako je to indicirano i moguće, potrebno je razmotriti korištenje sustava za spašavanje kao što je izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO). Konstantno visoki indeks oksigenacije (>20) ili alveolarno-arterijski gradijent ($AaO_2 > 600$) nakon 4 sata iNO terapije pokazuju hitnu potrebu za početak ECMO terapije.
- Kod bolesnika bez odgovora primjenjivanje Neophyry mora se prekinuti, ali ne naglo jer bi to moglo izazvati povećanje plućnog arterijskog tlaka (PAP) i/ili pogoršanje oksigenacije krvi (PaO_2). Do obje reakcije također može doći u novorođenčadi koja vidljivo ne reagira na liječenje Neophyrom. Postupni prekid inhalacije dušikovog (II) oksida potrebno je provesti uz oprez (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene: Prekid liječenja).
- Bolesnicima koji će nastaviti liječenje u drugoj ustanovi treba osigurati dostupnost dušikovog (II) oksida tijekom transporta kako bi se spriječilo pogoršanje stanja uslijed naglog prekida primjene Neophyry.

Nadziranje funkcije ventrikula

S obzirom na interventrikularne ili interaurikularne komunikacije, zbog vazodilatatornog učinka dušikovog (II) oksida na pluća, inhaliranje Neophyry izaziva povećanje lijevo-desnog šanta.

Povećanje plućnog protoka krvi kod bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke može dovesti do srčane insuficijencije i formiranje plućnog edema. U ovakvoj situaciji važno je pažljivo praćenje rada srca, tlaka lijevog atrija ili plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka. Stoga se preporučuje da se prije davanja dušikovog (II) oksida učini kateterizacija plućne arterije ili ehokardiografija radi procjene hemodinamike.

Inhalaciju dušikovog (II) oksida potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika s kompleksnim srčanim greškama kod kojih je povišeni tlak u plućnoj arteriji važan za održavanje cirkulacije.

Inhalaciju dušikovog (II) oksida potrebno je također primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećenom funkcijom lijevog ventrikula i povećanim plućnim kapilarnim tlakom (PCWP) jer navedena stanja povećavaju opasnost od zatajenja srca (npr. plućnog edema).

Za identifikaciju kandidata za transplantaciju srca u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom, intravenski vazodilatator i inotropna terapija pridonose boljoj ventrikularnoj usklađenosti i sprječavaju daljnje povišenje tlaka punjenja lijeve strane zbog poboljšanog utoka plućnih vena.

Praćenje hemostaze

Ispitivanja na životinjama pokazala su da NO može djelovati na hemostazu i prouzročiti produženo trajanje krvarenja. Podaci dobiveni na odraslim osobama su proturječni, a u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima u novorođenčadi nije zabilježeno povećanje broja komplikacija sa značajnim krvarenjem.

Nadzor vremena krvarenja preporučuje se tijekom davanja Neophyry dulje od 24 sata bolesnicima s funkcionalnim ili kvantitativnim anomalijama trombocita, niskim faktorima zgrušavanja ili bolesnicima na antikoagulacijskoj terapiji.

Prekid terapije

Doziranje Neophyry ne smije se naglo prekidati zbog rizika od naglog povećanja plućnog arterijskog tlaka (PAP) i/ili pogoršanje oksigenacije krvi (PaO_2). Do pogoršanja oksigenacije i povećanja PAP-a također može doći u novorođenčadi koja ne reagiraju na liječenje Neophyrom. Odvikavanje od inhalacije dušikovog (II) oksida potrebno je provesti uz oprez. U slučaju bolesnika koji se moraju prevesti u druge ustanove radi dodatnog liječenja, a moraju nastaviti s inhalacijom dušikovog (II) oksida, potrebno je osigurati kontinuiranu dopremu dušikovog (II) oksida tijekom prijevoza. Liječnik koji je u pratnji bolesnika mora imati pristup rezervnom sustavu za dopremu dušikovog (II) oksida.

Stvaranje methemoglobina

Velik dio inhaliranog dušikovog (II) oksida apsorbira se sistemski. Krajnji produkti dušikovog (II) oksida koji ulaze u sistemsku cirkulaciju su methemoglobin i nitrat. Potrebno je pratiti koncentracije methemoglobina u krvi, vidjeti dio 4.2.

Stvaranje NO₂

NO₂ brzo se stvara u plinskim mješavinama koje sadržavaju dušikov (II) oksid i O₂, a dušikov (II) oksid na taj način može prouzročiti upalu i oštećenja dišnih puteva. Doza dušikovog (II) oksida mora se smanjiti ako koncentracija NO₂ premaši 0,5 ppm.

Venookluzivna bolest pluća

Zabilježeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema s dušikvim oksidom kada se koristi u pacijenta s venookluzivnom bolesti pluća. Stoga treba pažljivo procijeniti mogućnost venookluzivne bolesti ako se jave znakovi plućnog edema nakon primjene dušikovog oksida u pacijenta s plućnom hipertenzijom. Ako se potvrdi, liječenje treba prekinuti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju dostupnih podataka ne mogu se isključiti klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju hipoksične respiratorne insuficijencije.

Kisik: U prisutnosti kisika, dušikov (II) oksid brzo oksidira u derivate koji su toksični za bronhijalni epitel i alveolokapilarnu membranu. Glavna tvar koja se stvara je dušikov dioksid (NO₂), i može uzrokovati upalu i oštećenje dišnih puteva. Podaci dobiveni ispitivanjem na životinjama sugeriraju povećanu sklonost infekcijama dišnih puteva nakon izlaganja niskim razinama NO₂. Tijekom liječenja dušikvim (II) oksidom, koncentracija NO₂ mora biti < 0,5 ppm u rasponu doze dušikovog (II) oksida <20 ppm. Ako koncentracija NO₂ u bilo kojem trenutku prekorači 1 ppm, doza dušikovog (II) oksida odmah se mora smanjiti. Za više pojedinosti o praćenju NO₂ vidjeti dio 4.2.

Donori NO: Primjena donora dušikovog (II) oksida, uključujući natrijev nitroprusid i nitroglicerina, skupa s Neophyrom može imati dodatni učinak na razvoj methemoglobinemije.

Induktori methemoglobina: U slučaju istovremene primjene lijekova koji povećavaju koncentracije methemoglobina i dušikovog (II) oksida (npr. alkil nitrati, sulfonamidi i prilokain), opasnost od stvaranja methemoglobina je veća. Tijekom terapije inhalacije dušikovog (II) oksida lijekove za koje je poznato da uzrokuju povećanje razine methemoglobina stoga treba primjenjivati uz oprez.

Prilokain, bez obzira na način primjene: oralni, parenteralni ili topikalni, može prouzročiti methemoglobinemiju. Potrebno je oprez pri istovremenoj primjeni Neophyra i lijekova koji sadrže prilokain.

Sinergijski učinci zabilježeni su kod primjene vazokonstriktora (almitrina, fenilefrina), prostaciklina i inhibitora fosfodiesteraze, bez povećanja učestalosti nuspojava.

Prilikom inhalacije dušikovog (II) oksida primijenjene zajedno s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantima i ventilacijom visoke frekvencije, nisu zapažene interakcije.

Eksperimentalne studije ukazuju na to da dušikov (II) oksid kao i dušikov dioksid mogu kemijski reagirati sa surfaktantom i njegovim proteinima bez dokazanih kliničkih posljedica.

Kombinirana primjena s drugim vazodilatatorima (npr. sildenafil) nije detaljnije ispitivana. Dostupni podaci sugeriraju aditivne učinke na središnju cirkulaciju, plućni arterijski tlak i funkciju desne srčane klijetke. Potrebno je poseban oprez u kombinacijama inhalacije dušikovog (II) oksida s drugim vazodilatatorima koji djeluju putem sustava cikličkog gvanozinmonofosfata (cGMP) ili cikličkog adenozinmonofosfata (cAMP).

Iako nisu provedena kontrolirana ispitivanja, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s duljom ambulantnom primjenom lijeka interakcija s hranom nije primijećena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učincima na plodnost.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Neophyra u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna (vidjeti dio 5.3.).

Nije poznata moguća opasnost za ljude.

Neophyr se ne bi trebao primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to stvarno neophodno, kao što su postupci za održavanje života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Neophyr u majčino mlijeko u ljudi. Nije ispitano izlučuje li se Neophyr u mlijeko kod životinja. Treba izbjegavati izlaganje dušikovom (II) oksidu kod ljudi tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Djeca i hospitalizirani bolesnici: nije značajno

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nagli prekid inhalacije dušikovog (II) oksida može uzrokovati povratnu reakciju; smanjenje oksigenacije i povećanje središnjeg tlaka te posljedično smanjenje sistemskog krvnog tlaka. Povratna reakcija najčešća je nuspojava povezana s kliničkom primjenom Neophyra. Povratna reakcija može se pojaviti u početnoj, kao i kasnijim fazama terapije.

U jednom kliničkom ispitivanju (NINOS), ispitivane grupe bolesnika bile su slične u smislu incidencije i težine intrakranijalnog krvarenja, krvarenja IV stupnja, periventrikularne leukomalacije, cerebralnog infarkta, napadaja koji su zahtijevali antikonvulzivnu terapiju, pulmonalnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja.

Tablični popis nuspojava

Prikazane nuspojave izvedene su iz CINRGRI studije, pregleda znanstvene literature javno dostupne i ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (u tablici u nastavku navedene su nuspojave lijeka prijavljene u najmanje 5 % bolesnika prilikom primjene iNO u ispitivanju CINRGRI). Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (nije moguća procjena iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	-	-
Poremećaji živčanog sustava	-		Glavobolja *
Krvožilni	Hipotenzija	-	Povećanje plućnog

poremećaji			arterijskog tlaka ** Hipotenzija **
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Atelektaza	-	-
Poremećaji jetre i žuči	Hiperbilirubinemija		
Pretrage			povećan methemoglobin, Hipoksemija **

* Podaci iz ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (PMSS, engl. Post Marketing Safety Surveillance), simptomi koji su pojavili u osoblja nakon slučajne izloženosti u okolišu.

** Podaci iz PMSS, učinci povezani s akutnim ustezanjem lijeka i greške nastale uslijed neispravnog rada sustava za dopremu. Opisane su brze povratne reakcije nakon naglog prekida terapije inhalacije dušičnog oksida poput jake pulmonarne vazokonstrikcije koja je prethodila kardiovaskularnom kolapsu.

Opis odabranih nuspojava

Terapija inhalacijom dušikovog (II) oksida može dovesti do povećanja koncentracije 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje Neophyrom manifestira se povećanjem methemoglobina i NO₂. Povećani NO₂ može prouzročiti akutno oštećenje pluća. Povećanja methemoglobinemije smanjuju kapacitet dopreme kisika putem krvi. U kliničkim ispitivanjima razine NO₂ > 3 ppm ili methemoglobina > 7% liječene su smanjenjem doze ili prekidom davanja iNO.

Methemoglobinemija koja se ne riješi nakon smanjenja ili prekida terapije može se, ovisno o kliničkoj procjeni, liječiti intravenoznom primjenom vitamina C ili metilenskog modrila ili transfuzijama krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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.

Čini se da iNO povećava parcijalni tlak kisika u arterijama (PaO₂) 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 (SAM), pneumonija, sepsa, bolest hijalinih membrana, prirođena dijafragmalna hernija (PDH) i plućna hipoplazija. U tim stanjima, plućni vaskularni otpor (PVO) je visok, što rezultira hipoksemijom kao posljedicom desno-lijevog šanta kroz *ductus arteriosus* i *foramen ovale*. U novorođenčadi s PPHN-om, inhalacijski dušikov (II) oksid može poboljšati oksigenaciju (što pokazuje značajno povećanje PaO₂).

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% O₂ s dušikvim (II) oksidom (n = 114) ili bez dušikovog (II) 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 do 80 ppm dušikovog oksida ili kontrolnog plina. Kombinirana incidencija smrtnih slučajeva i/ili započinjanja ECMO-a (unaprijed definiran primarni ishod) pokazala je značajnu prednost za skupinu liječenu dušikvim (II) oksidom (46% naspram 64%, p = 0,006). Podaci su nadalje pokazali nedostatak dodatnih koristi pri višoj dozi dušikovog (II) 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 bilo je randomizirano u skupine koje su primale ili iNO (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 primjena ECMO-a. Značajno manji broj novorođenčadi iz skupine koja je primala iNO trebao je ECMO u usporedbi s kontrolnom skupinom (31% naspram 57%, p < 0,001). Skupina koja je primala iNO imala je značajno bolju oksigenaciju mjerenu kao PaO₂, OI (oksigenacijski indeks), i alveolarno-arterijski gradijent (p < 0,001 za sve parametre). Od 97 bolesnika liječenih dušikvim 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 iNO (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 dan. Primarni ishod, kombinirani rezultati djelotvornosti s obzirom na broj smrtnih slučajeva ili bronhopulmonalnu bolest (BPB) 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 iNO 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 iNO; 53/395 (13,4%) u usporedbi s 42/397 (10,6%) u kontrolnoj skupini. Ispitivanje INOT25, u kojem su se ispitivali učinci iNO u nedonoščadi s hipoksijom, nije pokazalo poboljšanje u žive novorođenčadi bez BPB-a, međutim, u tom ispitivanju nije opažena razlika u incidenciji intraventikularne hemoragije ili smrti. Ispitivanje BALLR1, u kojem su se također procjenjivali učinci iNO u nedonoščadi, ali uz početak primjene iNO 7. dana u dozi od 20 ppm, ustanovilo je značajan porast u broju preživjele novorođenčadi bez BPB-a u gestacijskoj dobi od 36 tjedana, 121 (45%) naspram 95 (35,4%) p < 0,028. U ovom ispitivanju nije opažen porast učestalosti nuspojava.

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

Molekula dušikovog oksida ima jedan nespareni elektron zbog čega je reaktivna. U biološkom tkivu, dušikov (II) oksid može sa superoksidom (O₂⁻) stvoriti peroksininitrit, nestabilan spoj koji daljnjim reakcijama redukcije i oksidacije može prouzročiti oštećenje tkiva. Osim toga, dušikov (II) oksid ima afinitet prema metaloproteinima i može također reagirati sa SH skupinama u proteinima i stvoriti nitrozilne spojeve. Klinička važnost kemijske reaktivnosti dušikovog (II) oksida u tkivu nije poznata. Ispitivanja pokazuju da

dušikov (II) oksid ima farmakodinamičke učinke na pluća pri koncentracijama u dišnim putevima od samo 1 ppm.

Europska agencija za lijekove izuzela je 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 pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dušikovog (II) 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.

Raspodjela 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 dušikovom (II) oksidu. Srednje vrijednosti razine methemoglobina ostale su ispod 1% u skupini koja je primala placebo te u skupinama koje su primale iNO od 5 ppm i 20 ppm, ali su dosegle približno 5% u skupini koja je primala 80 ppm iNO. 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.

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 ispitivanjima toksičnosti s jednom i ponovljenim dozama na glodavcima, 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.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti.

Niz genotoksičnih ispitivanja pokazao je mutageni potencijal dušikovog (II) oksida u nekim sustavima za ispitivanje *in vitro* i odsustvo klastogenih učinaka u sustavu *in vivo*. To je vjerojatno povezano s formiranjem mutagenih nitrozamina, izmjenama DNA ili oštećenjima mehanizama za popravak DNA. Mala incidencija adenokarcinoma maternice u štakora nakon dvogodišnje svakodnevne izloženosti dozi preporučenoj za ljude, privremeno se smatrala povezanom s terapijom. Značaj ovih nalaza na kliničku uporabu kod novorođenčadi i potencijal za učinke na zametne stanice su nepoznati.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

Vidjeti dio 4.5 za inkompatibilnosti s drugim lijekovima.

Sustav primjene mora biti odobren za upotrebu s NO, vidjeti dio 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3godine (spremnik za plin od 2 l)

3 godine (spremnik za plin od 10 l)

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Moraju se poštovati svi propisi u vezi s rukovanjem spremnicima pod tlakom.

Odlaganje nadzire stručno osoblje u bolnici. Spremnici se čuvaju u dobro prozračenim prostorijama ili u prozračnim natkrivenim spremištima, gdje će biti zaštićeni od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

Spremnici se moraju čuvati pri temperaturi između -10 i +50°C.

Spremnike zaštititi od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnike za plin treba držati u prozračnom, čistom i zaključanom prostoru, namijenjenom samo za čuvanje medicinskog plina. Unutar toga prostora, potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika za plinove s dušikovim (II) oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik treba postaviti na mjesto s odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u okomitom položaju.

Prijevoz spremnika za plin

Spremnike za plin treba prevoziti u odgovarajućoj opremi kako bi ih se zaštitilo od udaraca i padova. Pri prijevozu bolesnika liječenih Neophyrom, između bolnica ili unutar bolnice, spremnici za plin trebaju biti smješteni u za to namijenjenom prostoru, učvršćeni tako da budu u uspravnom položaju i da se izbjegne rizik od pada ili od neprimjerenog izlaska plina. Posebnu pažnju treba također posvetiti učvršćivanju regulatora tlaka kako bi se izbjegao rizik od slučajnog loma.

Neophyr se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici spremnika za plin. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnici za plin kapaciteta 2 l (Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 150 bara sadrži 0,35 kg plina.
ili

Spremnici za plin kapaciteta 10 l (Neophyr 225 ppm mol/mol, Neophyr 450 ppm mol/mol, Neophyr 1000 ppm mol/mol).

Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 150 bara sadrži 1,77 kg plina.

Tijelo spremnika od legure aluminija je bijele boje, a gornji dio tirkizne boje.

Opremljeni su ventilom od nehrđajućeg čelika za rezidualni tlak s posebnim izlaznim priključkom tipa ISO 5145 (2004).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sva upotrijebljena oprema, uključujući priključke, cijevi i krugove, mora biti medicinski uređaj čija je namjena primjena NO.

Kako bi se izbjegle nezgode, pogledati upute za upotrebu uređaja.

Neophodno se strogo pridržavati barem sljedećih uputa:

- prije uporabe treba provjeriti da je oprema u dobrom stanju
- spremnici moraju biti dobro učvršćeni lancima ili kukama na postolju kako bi se izbjeglo neočekivano padanje
- ventil se nikada ne smije naglo otvoriti
- spremnik kojem ventil nije zaštićen štitnikom, ne smije se upotrijebiti
- koristiti poseban izlazni priključak tipa ISO 5145 (2004): n°29 namjenski za NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- neispravan ventil ne smije se popravljati
- ispuštane plinove treba usmjeriti prema otvorenom prostoru (izbjegavati prostor u kojem se mogu nakupljati). Preporučljivo je osigurati mogućnost ventilacije u svakom trenutku, što je prikladno za izbacivanje plina u slučaju neočekivane nesreće ili curenja plina.
- ako dođe do slučajnog otpuštanja, curenja plinovitog NO mogu se otkriti po karakterističnoj narančasto-smeđoj boji i oštrom slatkastom i metalnom mirisu. Preporučene radnje su napuštanje prostorije i otvaranje prozora.
- gornje granice izloženosti osoblja (vidjeti dio 4.2: Doziranje i put primjene)

Upute za zbrinjavanje spremnika za plin

Nakon pražnjenja spremnik za plin ne smije se baciti. Prazne spremnike za plin preuzeti će dobavljač.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italija

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

Neophyr 225 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen: HR-H-377506491
Neophyr 450 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen: HR-H-703221615
Neophyr 1000 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačen: HR-H-455904640

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06.03.2017./22.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.05.2025.