

Sp. zn. sukls55532/2025

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iasophyr 225 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Iasophyr 450 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Iasophyr 1000 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Tlaková lahev o objemu 2 litrů plněná pod tlakem 150 barů obsahuje 300 l plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C.

Tlaková lahev o objemu 2 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje 400 l plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C.

Tlaková lahev o objemu 10 litrů plněná pod tlakem 150 barů obsahuje 1500 l plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C.

Tlaková lahev o objemu 10 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje 2000 l plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C.

Tlaková lahev o objemu 20 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje 4000 l plynu při tlaku 1 bar a teplotě 15 °C.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Medicínální plyn, stlačený.

Bezbarvý plyn bez zápachu.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Iasophyr je v kombinaci s ventilační podporou a jinými vhodnými léčivými látkami indikován:

- k léčbě novorozenců narozených v  $\geq 34$ . týdnu těhotenství s hypoxickým respiračním selháním spojeným s klinicky nebo echokardiograficky prokázanou plicní hypertenzí ke zlepšení oxygenace krve a snížení potřeby mimotělní membránové oxygenace;
- jako součást léčby perioperační plicní hypertenze u dospělých a novorozenců; kojenců a batolat, dětí a dospívajících ve věku 0–17 let v souvislosti s operací srdce za účelem selektivního snížení plicního arteriálního tlaku a zlepšení funkce pravé komory a oxygenace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Perzistentní plicní hypertenze novorozenců (PPHN)

Oxid dusnatý má být předepisován pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s intenzivní péčí o novorozence.

Předpisování má být omezeno na novorozenecká oddělení, ve kterých proběhlo odpovídající školení k používání aplikačního systému oxidu dusnatého. Iasophyr se smí podávat pouze podle předpisu neonatologa.

Iasophyr se má používat u ventilovaných novorozenců, u kterých se předpokládá potřeba podpory > 24 hodin. Iasophyr se má používat pouze až po optimalizaci podpory dýchání. To zahrnuje optimalizaci dechového objemu/tlaků a rozepnutí plic (surfaktant, vysokofrekvenční ventilaci a pozitivní tlak na konci výdechu).

#### Plicní hypertenze spojená s operací srdce

Oxid dusnatý má být předepisován pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s kardiotorakální anestezií a intenzivní péčí. Předpis má být omezen na oddělení kardiochirurgie a hrudní chirurgie, ve kterých proběhlo odpovídající školení k používání aplikačního systému oxidu dusnatého. Iasophyr má být podáván pouze podle předpisu anesteziologa nebo lékaře jednotky intenzivní péče.

#### **Dávkování**

Dávkování bude stanoveno v souladu se zdravotním stavem pacienta.

Vzhledem k potenciálnímu riziku tvorby NO<sub>2</sub> je nutné provádět průběžné monitorování NO<sub>2</sub>.

#### Perzistentní plicní hypertenze novorozenců (PPHN)

Novorozenci v gestačním věku  $\geq 34$  týdnů : Maximální doporučená dávka přípravku Iasophyr je 20 ppm a tato dávka se nemá překračovat. S podáváním se má začít co nejdříve a během 4–24 hodin léčby se musí dávka postupně snižovat na 5 ppm nebo méně, s titrací podle potřeb jednotlivého pacienta, pokud jsou klinické parametry (oxygenace, arteriální plicní tlak) v požadovaných mezích. Inhalační léčba oxidem dusnatým musí být udržována udržovat na úrovni 5 ppm, dokud nedojde ke

zlepšení oxygenace krve novorozence tak, že frakce vdechovaného kyslíku se sníží pod 60 % ( $FiO_2 < 0,60$ ).

V léčbě lze pokračovat až 96 hodin nebo dokud nedojde k desaturaci kyslíkem a pacient není připraven k postupnému vysazení léčby přípravkem Iasophyr. Doba léčby má být omezena na co nejkratší dobu. Doba léčby je variabilní, ale většinou je kratší než 4 dny. Nedojde-li k žádné reakci na inhalovaný oxid dusnatý, přejděte k bodu 4.4.

### *Ukončení podávání*

Pokusy o ukončení podávání přípravku Iasophyr mají být prováděny po významném snížení ventilační podpory nebo po 96 hodinách léčby. Pokud je rozhodnuto přerušit léčbu inhalačním oxidem dusnatým, má se dávka snížit na 1 ppm na dobu 30 minut až jedné hodiny. Jestliže nedojde v průběhu podávání přípravku Iasophyr v dávce 1 ppm ke změně oxygenace, má se  $FiO_2$  zvýšit o 10 %, podávání přípravku Iasophyr se přeruší a u novorozenců se pečlivě monitorují známky hypoxemie. Pokud oxygenace klesne  $> 20$  %, léčba přípravkem Iasophyr se má obnovit v dávce 5 ppm a o opětovném přerušení léčby je možné uvažovat za 12 až 24 hodin. Kojenci, u kterých nelze léčbu přípravkem Iasophyr ukončit do 4 dnů, mají podstoupit pečlivá diagnostická vyšetření na jiná onemocnění.

### *Plicní hypertenze spojená s operací srdce*

Iasophyr se má používat pouze po optimalizaci konzervativní podpůrné léčby. Iasophyr se má podávat při pečlivém monitorování hemodynamiky a oxygenace.

#### *Novorozenci, kojenci a batolata, děti a dospívající ve věku 0–17 let*

Počáteční dávka inhalačního oxidu dusnatého je 10 ppm (*parts per million*) inhalačního plynu. Dávku lze zvýšit až na 20 ppm, jestliže nižší dávka nezajišťuje dostatečné klinické účinky. Má se podávat co nejnižší účinná dávka a ta se má snižovat až na 5 ppm za předpokladu, že plicní arteriální tlak a systémová oxygenace arteriální krve zůstanou při této nižší dávce přiměřené.

Klinické údaje, které dokládají navrhovanou dávku ve věkovém rozmezí 12–17 let, jsou omezené.

#### *Dospělí*

Počáteční dávka inhalačního oxidu dusnatého je 20 ppm inhalačního plynu. Dávku lze zvýšit až na 40 ppm, jestliže nižší dávka nepřinesla dostatečný klinický účinek. Má se podávat co nejnižší účinná dávka a ta se má snížit až na 5 ppm, pokud plicní arteriální tlak a systémová oxygenace arteriální krve zůstanou při této nižší dávce přiměřené.

Účinky inhalačního oxidu dusnatého jsou rychlé, za 5–20 minut je patrné snížení plicního arteriálního tlaku a zlepšení oxygenace. V případě nedostatečné odpovědi je možné dávku titrovat po uplynutí minimálně 10 minut.

Pokud nejsou po 30 minutách léčby patrné žádné příznivé fyziologické účinky, má se zvážit přerušení léčby.

Léčbu za účelem snížení plicního tlaku je možné zahájit kdykoliv v průběhu perioperačního období.

V klinických studiích byla léčba často zahajována před odpojením od kardiopulmonálního

bypassu. Inhalační NO byl v perioperačním období podáván po dobu až 7 dnů, běžná doba léčby je však 24 – 48 hodin.

#### *Přerušeni podáváníí*

Pokusy o přerušeni podáváníí přípravku Iasophyr jsou možné, jakmile dojde ke stabilizaci hemodynamiky, společně s odpojením od ventilátoru a inotropní podpory. Vysazování léčby inhalačním oxidem dusnatým má probíhat postupně. Dávka se má postupně snižovat až na dávku 1 ppm po dobu 30 minut za pečlivého sledování systémového a centrálního tlaku. Potom se podáváníí ukončí.

Pokus o ukončení podáváníí se má provést nejméně každých 12 hodin, pokud je pacient stabilní na nízké dávce přípravku Iasophyr.

Při příliš rychlém ukončení léčby inhalačním oxidem dusnatým existuje riziko opětovného zvýšení plicního arteriálního tlaku s následnou oběhovou nestabilitou.

#### **Další informace týkající se zvláštních skupin pacientů:**

Nebyly zjištěny žádné relevantní informace týkající se doporučení pro úpravu dávky u zvláštních skupin, jako jsou pacienti s poruchou funkce ledvin/jater nebo starší pacienti. U těchto skupin pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost.

Bezpečnost a účinnost inhalačního oxidu dusnatého u novorozenců narozených před 34. gestačním týdnem nebyly stanoveny a nelze proto učinit žádné doporučení ani dávkování.

#### **Způsob podání**

Inhalační podání.

Způsoby podání přípravku Iasophyr mohou měnit profil toxicity léčiva. Je třeba dodržovat doporučení týkající se podáváníí přípravku.

Oxid dusnatý se pacientům obvykle podává inhalačně po naředění směsí kyslíku/vzduchu mechanickou ventilací za použití aplikačního zařízení oxidu dusnatého schváleného ke klinickému použití podle norem Evropského společenství (označeného CE). Přímé endotracheální podání bez naředění je kontraindikováno kvůli riziku lokálních lézí na sliznici, která přichází do kontaktu s plynem.

NO se musí správně mísit s jinými plyny ve ventilačním okruhu. Je vhodné zajistit co nejkratší dobu kontaktu oxidu dusnatého s kyslíkem v inspirační větvi ventilačního okruhu, aby se omezilo riziko vzniku toxických oxidačních derivátů ve vdechovaném plynu.

Systém podáváníí musí dodávat konstantní koncentraci vdechovaného přípravku Iasophyr, bez ohledu na ventilační vybavení a použité formy ventilace.

Aby se předešlo chybám v dávkování musí být koncentrace inhalovaného přípravku Iasophyr průběžně regulována v inhalační větvi okruhu v blízkosti pacienta a blízko konce endotracheální trubice. Na stejném místě se musí regulovat také koncentrace oxidu dusnatého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub> pomocí kalibrovaného monitorovacího přístroje, který je schválený ES.

Koncentrace NO<sub>2</sub> v inhalované směsi musí být co nejnižší. Překročí-li koncentrace NO<sub>2</sub> 1 ppm, dávka přípravku Iasophyr a/nebo FiO<sub>2</sub> se musí snížit poté, co se vyloučí jakákoli možná porucha v systému podáváníí.

Pro bezpečnost pacienta musí být pro přípravek Iasophyr nastavena odpovídající upozornění (NO ± 2 ppm předepsané dávky), NO<sub>2</sub> (maximálně 1 ppm) a FiO<sub>2</sub> (± 0,05: frakce vdechovaného

inhalovaného kyslíku se nesmí měnit o více než 5 %).

Jestliže dojde k nečekané změně koncentrace přípravku Iasophyr, přečtěte si návod k použití aplikačního zařízení.

Tlak v plynové lahvi přípravku Iasophyr je třeba sledovat, aby bylo možné lahev vyměnit bez přerušení nebo změny léčby. K dispozici musí být náhradní tlakové lahve, aby bylo možné provést výměnu v případě potřeby.

Musí být k dispozici záložní aplikační systém, buď jako externí zařízení, nebo zabudovaný prvek. Je nutné dodržovat návod k použití tohoto zařízení.

Léčba přípravkem Iasophyr musí být dostupná pro mechanickou i manuální ventilaci, např. při přepravě pacienta a resuscitaci. Lékař musí mít k dispozici rezervní aplikační systém oxidu dusnatého.

### **Monitorování tvorby oxidu dusičitého**

Oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>) se v plynných směsích, které obsahují oxid dusnatý a O<sub>2</sub>, tvoří rychle.

Oxid dusnatý bude v reakci s kyslíkem tvořit oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>) v různém množství podle koncentrací NO a O<sub>2</sub>. NO<sub>2</sub> je toxický plyn, který může vyvolat zánětlivou reakci v dýchacích cestách, a proto se jeho tvorba musí pečlivě sledovat.

Bezprostředně před zahájením léčby se u každého pacienta musí použít odpovídající postupy k vyčištění systému od NO<sub>2</sub>.

Koncentrace NO<sub>2</sub> se musí udržet na co nejnižší úrovni (méně než 0,5 ppm). Jestliže je hladina NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, je třeba zkontrolovat aplikační systém podle návodu k použití zařízení.

### **Monitorování tvorby methemoglobinu (MetHb)**

Koncové sloučeniny oxidu dusnatého, který se po inhalaci dostává do systémového oběhu, jsou primárně methemoglobin a dusičnany. Dusičnany se vylučují hlavně ledvinami a methemoglobin je redukován methemoglobin-reduktázou.

Novorozenci a kojenci mají ve srovnání s dospělými sníženou aktivitu MetHb-reduktázy. Proto se koncentrace methemoglobinu v krvi musí sledovat. Hladina MetHb se musí změřit v do jedné hodiny po zahájení léčby přípravkem Iasophyr za použití analyzátoru, který dokáže spolehlivě rozlišit fetální hemoglobin a MetHb. Pokud je hladina MetHb > 2,5 %, dávka přípravku Iasophyr bude muset být snížena a je možné zvážit podání redukčních činidel, např. methylenové modři. Přestože není obvyklé, aby se hladina MetHb významně zvýšila, pokud byla při prvním stanovení nízká, doporučuje se opakovat měření hladiny MetHb každých 12–24 hodin.

U dospělých, kteří podstupují operaci srdce, se má hladina methemoglobinu měřit do jedné hodiny po zahájení léčby přípravkem Iasophyr. Jestliže frakce methemoglobinu dosáhne hladiny, při které může být ohrožen adekvátní přísun kyslíku, má se dávka přípravku Iasophyr snížit a je možné zvážit podání léčivých přípravků s redukčními vlastnostmi, např. methylenové modři.

### **Limity expozice pro zdravotnický personál**

Nejvyšší přípustné expoziční limity (průměrná expozice) oxidu dusnatému a oxidu dusičitému pro zdravotnický personál jsou definovány pracovní právními předpisy.

Monitorování atmosférických hladin NO<sub>2</sub> je nařízeno národními bezpečnostními předpisy.

## Zaškolení k podávání

Zdravotnický personál má být proškolen podle návodu k použití aplikačního zařízení.

### 4.3 Kontraindikace

- Novorozenci se známou závislostí na pravolevém nebo významným levoprávním krevním zkratem.
- Pacienti s vrozenou nebo získanou deficitem methemoglobin-reduktázy (MetHb-reduktázy) nebo glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Opatření k zabránění expozice během inhalační léčby přípravkem Iasophyr

- Při přípravě a používání přípravku Iasophyr se řiďte standardními operačními postupy.
- Na ventilátory nainstalujte čisticí systémy k zachycení vydechovaného vzduchu pacienta.
- Při zaškolování lékařů k používání léčby iNO odeberte vzorky vzduchu.
- Lze použít přenosná osobní výstražná zařízení, která varují personál v případě, že se hladiny NO nebo NO<sub>2</sub> v prostředí zvýšily nad bezpečnostní limity na pracovišti.

#### Opatření k zabránění náhodnému vyprázdnění tlakové lahve a další opatření

Samovolný únik oxidu dusnatého z tlakové lahve je velmi vzácné díky důsledným kontrolám v místech plnění. K náhodnému úniku může dojít v případě, že se při pádu poškodí ventil lahve. Aby k

tomu nedošlo:

Zaměstnanci nemocnice musí plynovou lahev vždy zajistit ve vertikální poloze a zajistit, aby pevně držela tak, aby nedošlo k jejímu pádu nebo převrácení.

- S tlakovými lahvemi se musí zacházet opatrně a dbát na to, aby nedocházelo k jejich otřesům nebo pádům.
- Tlakové lahve přemísťujte pouze pomocí vhodného typu a velikosti vozíků a zařízení pro tyto účely.
- V případě náhodného úniku lze plyný NO detekovat podle charakteristické oranžověhnědé barvy a silného, sladce kovového pachu. Doporučuje se otevřít okna a opustit místnost.
- Ve skříních nebo uzavřených prostorech má být instalován ventilátor s přímým odsáváním, aby byl zachován podtlak v oblasti uchovávání lahví.
- Vhodná může být instalace monitorovacích systémů NO a N<sub>2</sub> ke kontinuálnímu monitorování koncentrací NO a N<sub>2</sub> v uzavřených prostorech pro uchovávání plynových lahví s NO a na oddělení respirační péče, které upozorní personál v případě náhodného úniku (plynný dusík může vytěsnit okolní vzduch a snížit hladiny kyslíku v prostředí).

#### Vyhodnocení odpovědi na léčbu

U novorozenců v gestačním věku  $\geq 34$  týdnů s hypoxickým respiračním selháním spojeným s klinickým nebo echokardiografickým průkazem plicní hypertenze část pacientů, kterým byla podána inhalační léčba NO, na léčbu nereaguje. Počet nereagujících pacientů se pohybuje v rozmezí 30 až 45 % v závislosti na předem stanovených klinických hodnotách pro příznivou odpověď. Konvenční indikátory reakce zahrnují 20% zvýšení indexu oxygenace a/nebo 20% snížení pulmonálního arteriálního tlaku. U dětí byla zjištěna nižší odpověď oxygenace u novorozenců se syndromem

aspirace mekonia.

Účinnost inhalačního podání NO u pacientů s vrozenou brániční kýlou nebyla v klinických hodnoceních prokázána.

Jestliže se klinická reakce na podání přípravku Iasophyr po 4–6 hodinách nepovažuje za odpovídající, mají být zváženy následující možnosti:

- Jestliže se stav pacienta nadále zhoršuje nebo nedošlo k jeho zlepšení, přičemž situace byla definována předem stanovenými kritérii, zváží se použití záchranného systému, jako je ECMO, je-li to indikováno a umožněno. Trvale vysoké hladiny indexu oxygenace ( $> 20$ ) nebo alveoloarteriálního gradientu kyslíku ( $AaO_2 > 600$ ) po 4 hodinách léčby iNO indikuje naléhavou potřebu k zahájení léčby ECMO.

- V situaci, kdy pacient nereaguje na podání přípravku Iasophyr, musí být léčba přerušena, ale k přerušení nesmí dojít náhle, protože by mohlo dojít ke zvýšení plicního arteriálního tlaku (PAP) a/nebo zhoršení oxygenace krve ( $PaO_2$ ). K oběma situacím může dojít také u novorozenců, kteří nevykazují žádnou zřejmou odpověď na léčbu přípravkem Iasophyr. Postupné vysazování inhalačního oxidu dusnatého se musí provádět opatrně (viz 4.2 Dávkování a způsob podání: Ukončení podávání).

- Pacientům, kteří budou transportováni na jiné pracoviště, je nutné zajistit podávání oxidu dusnatého v průběhu přepravy, aby nedošlo ke zhoršení jejich stavu náhlým vysazením přípravku Iasophyr.

### **Monitorování komorové funkce**

Co se týče interventrikulární nebo interaurikulární komunikace, inhalace přípravku Iasophyr způsobuje zvýšení průtoku v levopřevém zkratu v důsledku vazodilatačního účinku oxidu dusnatého v plicích.

Zvýšení plicního průtoku krve u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory může vést k srdeční insuficienci a vzniku plicního edému. V takové situaci je důležité pečlivé monitorování srdečního

výdeje, tlaku v levé síni nebo tlaku v plicních kapilárách. Z toho důvodu se doporučuje, aby se před podáním oxidu dusnatého provedla katetrizace plicní tepny nebo echokardiografické vyšetření centrální hemodynamiky.

Inhalační oxid dusnatý se má používat opatrně u pacientů s komplexní srdeční vadou, u nichž je vysoký plicní arteriální tlak důležitý pro zachování krevního oběhu.

Inhalační oxid dusnatý je nutné používat s opatrností také u pacientů s porušenou funkcí levé komory a zvýšeným počátečním plicním kapilárním tlakem (PCWP), protože u nich hrozí vyšší riziko rozvoje srdečního selhání (např. plicního edému).

*Při identifikaci příjemců pro transplantaci srdce u pacientů s dilatační kardiomyopatií přispívá intravenózní vazodilatační a inotropní léčba k lepší ventrikulární compliance a zabraňuje dalšímu zvyšování levostranných plicních tlaků v důsledku zvýšeného plicního žilního návratu.*

### **Monitorování hemostázy**

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že NO může ovlivňovat hemostázu, což vede k prodloužené době krvácení. Data získaná u dospělých lidí jsou protichůdná a v randomizovaných kontrolovaných studiích s novorozenci nebyl zjištěn nárůst počtu signifikantních krvácivých komplikací.

Při podávání přípravku Iasophyr po dobu delší než 24 hodin se doporučuje pravidelné sledování u pacientů s kvantitativními nebo funkčními anomáliemi trombocytů, deficitem koagulačních faktorů nebo pacientům, kterým je podávána antikoagulační léčba.

### **Přerušení léčby**

Podávání přípravku Iasophyr se nemá přerušovat náhle, protože to může vést ke zvýšení plicního arteriálního tlaku ně (PAP) a/nebo zhoršení oxygenace krve (PaO<sub>2</sub>). Zhoršení oxygenace a zvýšení PAP se může objevit také u novorozenců bez zjevné odpovědi na přípravek Iasophyr. Přerušení podávání inhalačního oxidu dusnatého se má provádět opatrně. U pacientů přepravovaných do jiných zařízení k další léčbě, kteří musí pokračovat v léčbě inhalačním oxidem dusnatým, se mají učinit opatření k zajištění kontinuálního podávání inhalačního oxidu dusnatého při přepravě. Lékař má mít u lůžka přístup k rezervnímu aplikačnímu systému oxidu dusnatého.

### **Tvorba methemoglobinu**

Velká část oxidu dusnatého k inhalaci se vstřebává systémově. Konečnými produkty oxidu dusnatého, které vstupují do systémového oběhu, jsou především methemoglobin a dusičnany. Koncentraci methemoglobinu v krvi je třeba sledovat, viz bod 4.2.

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

NO<sub>2</sub> se rychle tvoří v plynných směsích, které obsahují oxid dusnatý a O<sub>2</sub>, přičemž oxid dusnatý může způsobit zánět a poškození dýchacích cest. Dávka oxidu dusnatého se má snížit, pokud koncentrace oxidu dusičitého překročí 0,5 ppm.

### **Plicní venookluzivní nemoc**

Při použití oxidu dusnatého u pacientů s plicní venookluzivní nemocí byly hlášeny případy život ohrožujícího plicního edému. Proto je nutné pečlivě posoudit možnost venookluzivní nemoci, pokud se po podání oxidu dusnatého pacientům s plicní hypertenzí objeví známky plicního edému. V případě potvrzení této nemoci je třeba léčbu přerušit.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě dostupných údajů nelze vyloučit klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky používanými při léčbě hypoxického respiračního selhání.

*Kyslík:* V přítomnosti kyslíku oxid dusnatý rychle oxiduje za vzniku derivátů, které jsou toxické pro bronchiální epitel a alveolokapilární membránu. Hlavní vznikající látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>) který může způsobit zánět a poškození dýchacích cest. Existují také údaje zjištěné u zvířat, které naznačují, že při expozici nízkým hladinám NO<sub>2</sub> se zvyšuje náchylnost k infekcím dýchacích cest. V průběhu léčby oxidem dusnatým musí být koncentrace NO<sub>2</sub> <0,5 ppm při dávkovém intervalu oxidu dusnatého <20 ppm. Pokud koncentrace NO<sub>2</sub> kdykoliv překročí 1 ppm, dávka oxidu dusnatého musí být okamžitě snížena. Viz informace o monitorování NO<sub>2</sub> v bodu 4.2.

*Donory NO:* donorové sloučeniny, včetně nitroprusidu sodného a nitroglycerinu, mohou mít aditivní účinek k přípravku Iasophyr s ohledem na riziko rozvoje methemoglobinemie.

*Indukce tvorby methemoglobinu:* Existuje zvýšené riziko rozvoje methemoglobinemie, pokud se látky, které zvyšují koncentraci methemoglobinu, podávají souběžně s oxidem dusnatým (např. alkylnitráty, sulfonamidy a prilokain). Z tohoto důvodu je v průběhu léčby inhalačním oxidem dusnatým nutné léčivé přípravky, které zvyšují hladinu methemoglobinu, používat opatrně.

Prilokain, ať už je podáván jako perorálně, parenterálně nebo topicky, může způsobit

methemoglobinemii. Je třeba dbát opatrnosti při podávání přípravku Iasophyr současně s léčivými přípravky obsahujícími prilokain.

Synergické účinky byly zaznamenány u podání vazokonstrikčních látek (almitrinu, fenylefrinu), prostacyklinu a inhibitorů fosfodiesterázy, aniž by došlo ke zvýšení výskytu srdeční komory. Inhalační oxid dusnatý se má v kombinaci s jinými vazodilatancií působícími prostřednictvím systémů cGMP nebo cAMP podávat opatrně nežádoucích účinků.

Inhalační oxid dusnatý byl podáván s tolazolinem, dopaminem, dobutaminem, steroidy, surfaktantem a vysokofrekvenční ventilací bez pozorovaných lékových interakcí.

Experimentální studie naznačují, že oxid dusnatý a také oxid dusičitý mohou chemicky reagovat se surfaktantem a jeho proteiny bez prokázaných klinických následků.

Kombinované použití s ostatními vazodilatancií (např. sildenafilem) nebylo dostatečně studováno. Dostupná data naznačují aditivní účinky na centrální oběh, tlak v plicní tepně a výkonnost pravé komory. Inhalační oxid dusnatý se má v kombinaci s jinými vazodilatancií působícími prostřednictvím systémů cGMP nebo cAMP podávat opatrně.

Ačkoli nebyly provedeny kontrolní studie, v klinických studiích nebyly zaznamenány žádné interakce s potravou u pacientů s dlouhodobým ambulantním podáváním.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### ***Fertilita***

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

##### ***Těhotenství***

Vliv podávání přípravku Iasophyr těhotným ženám není známý. Studie na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3).

Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Iasophyr se nemá používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, jako je tomu v situacích podpory života.

##### ***Kojení***

Není známo, zda se Iasophyr vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování přípravku Iasophyr do mateřského mléka nebylo studováno na zvířatech. Expozici oxidu dusnatému u kojících žen je třeba se vyvarovat.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kojenci a hospitalizovaní pacienti: není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Souhrn bezpečnostního profilu**

Náhlé přerušování podávání inhalačního oxidu dusnatého může vyvolat rebound reakci; tedy snížení oxygenace a vzestup centrálního tlaku s následným poklesem systémového krevního tlaku. Rebound reakce je nejčastější nežádoucí reakcí při klinickém použití přípravku Iasophyr. Rebound reakce se

může objevit v časně, ale i v pozdní fázi léčby.

V jedné klinické studii (NINOS) byly skupiny léčených pacientů podobné s ohledem na výskyt a závažnost intrakraniálního krvácení, krvácení IV. stupně, periventrikulární leukomalacie, cerebrálního infarktu, záchvatů vyžadujících antikonvulzní terapii, pulmonálního krvácení nebo gastrointestinálního krvácení.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí reakce jsou odvozeny ze studie CINGRI, přehledu veřejně dostupné vědecké literatury a bezpečnostního sledování po uvedení na trh (v tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí reakce, které se vyskytly u nejméně 5 % pacientů, kterým byl ve studii CINGRI podáván iNO). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle konvence frekvence MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Trombocytopenie	-	-
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hypokalemie	-	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	-		Bolest hlavy*
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze	-	Zvýšení plicního arteriálního tlaku ** Hypotenze**
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Atelaktáza	-	-
<b>Hepatobiliární poruchy</b>	Hyperbilirubinemie		
<b>Vyšetření</b>			Zvýšené hladiny methemoglobinu, hypoxemie**

\* Údaje ze sledování po uvedení na trh (PMSS), příznaky se objevily u personálu v souvislosti s náhodnou environmentální expozicí

\*\* Údaje z PMSS, účinky související s akutním přerušением podávání léčivého přípravku a chyby dávek související s aplikačním systémem. Byl popisován rychlý nástup příznaků rebound reakce, např. zesílená plicní vazokonstrikce a hypoxie po náhlém ukončení léčby inhalačním oxidem dusnatým, vedoucí ke kardiovaskulárnímu kolapsu.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Léčba inhalačním oxidem dusnatým může způsobit zvýšené hladiny methemoglobinu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Iasophyr se projeví zvýšením hladiny methemoglobinu a NO<sub>2</sub>. Zvýšená hladina NO<sub>2</sub> může způsobit akutní poškození plic. Zvýšené hladiny methemoglobinu snižují transportní kapacitu krevního oběhu pro kyslík. V klinických studiích byli pacienti s hladinami NO<sub>2</sub> > 3 ppm nebo hladinami methemoglobinu > 7 % léčeni snížením dávky iNO nebo jim byla léčba ukončena.

Methemoglobinemii, která se neupraví po snížení dávky nebo ukončení léčby, je možné v závislosti na klinickém stavu léčit intravenózní aplikací vitamínu C, methylenové modři nebo transfuzí krve.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému

ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je sloučenina produkovaná mnoha buňkami těla. Způsobuje relaxaci hladkého svalstva cév vazbou na hemovou část cytozolové guanylátcyklázy, aktivací guanylátcyklázy a zvýšením intracelulárních hladin cyklického guanosin-3',5'-monofosfátu, což vede k vazodilataci. Při inhalaci vyvolává oxid dusnatý selektivní vazodilataci v plicích.

Zdá se, že iNO zvyšuje parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (PaO<sub>2</sub>) dilatací plicních cév v lépe ventilovaných částech plic a redistribuuje tok krve v plicích z oblastí s nízkými poměry ventilace/perfuze (V/Q) do oblastí s normálními poměry.

Perzistentní plicní hypertenze novorozenců (PPHN) se objevuje jako primární vývojová vada nebo jako sekundární projev jiných onemocnění, jako jsou syndrom aspirace mekonie (MAS), pneumonie, sepse, syndrom hyalinních membrán, vrozená brániční kýla (CDH) a hypoplazie plic. U těchto stavů je vysoká plicní cévní rezistence (PVR), což vede k sekundární hypoxemii při pravolevém krevním zkratu přes průchodný *ductus arteriosus* a *foramen ovale*. U novorozenců s PPHN může iNO zlepšit oxygenaci (což se projevuje významným zvýšením PaO<sub>2</sub>).

Účinnost iNO byla zkoumána u novorozenců s hypoxickým respiračním selháním z různých etiologických příčin, narozených v termínu nebo krátce před termínem.

V klinickém hodnocení NINOS bylo randomizováno 235 novorozenců s hypoxickým respiračním selháním do skupiny, která dostávala 100 % O<sub>2</sub> s oxidem dusnatým (n = 114) nebo bez oxidu dusnatého

(n = 121), ve většině případů s počáteční koncentrací 20 ppm a s postupným snižováním dávky podle možností na nižší dávky s mediánem délky expozice 40 hodin. Cílem tohoto dvojité zaslepeného, randomizovaného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení bylo stanovit, zda inhalační oxid dusnatý snižuje výskyt úmrtí a/nebo zahájení mimotělní membránové oxygenace (ECMO). U novorozenců s nižší než úplnou odpovědí při 20 ppm byla hodnocena reakce při 80 ppm oxidu dusnatého nebo kontrolního plynu. Kombinovaný výskyt úmrtí a/nebo zahájení ECMO (prospektivně definovaný primární cílový parametr) prokázal významné zvýhodnění skupiny léčené oxidem dusnatým (46 % vs. 64 %, p = 0,006). Údaje dále prokazují, že vyšší dávka oxidu dusnatého nepřináší žádný další přínos. Zjištěné nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou mírou incidence v obou skupinách. Následná vyšetření ve věku 18–24 měsíců, zaměřená na hodnocení mentálního, motorického, audiologického a neurologického stavu, byla podobná u obou skupin.

V klinickém hodnocení CINRGI bylo randomizováno 186 novorozenců s hypoxickým respiračním selháním narozených v termínu nebo těsně před termínem buď do skupiny s iNO (n = 97) nebo do skupiny s plyným dusíkem (placebo; n = 89) s počáteční dávkou 20 ppm, která se snížila na 5 ppm během 4 až 24 hodin, s mediánem délky expozice 44 hodin. Prospektivně definovaným primárním cílovým parametrem byla četnost ECMO. Ve skupině s iNO bylo nutné zahájit ECMO u významně menšího počtu novorozenců ve srovnání s kontrolní skupinou (31 % vs. 57 %, p < 0,001). Ve skupině s iNO byla významně vyšší oxygenace měřená pomocí PaO<sub>2</sub>, OI a alveoloarteriálního gradientu (p < 0,001 pro všechny parametry). Z 97 léčených pacientů bylo u 2 (2 %) ukončeno podávání hodnoceného přípravku kvůli hladinám methemoglobinu > 4 %. Frekvence a počet nežádoucích účinků byl v obou studijních skupinách podobný.

U pacientů, kteří podstupují operaci srdce, je časté zvýšení plicního arteriálního tlaku v důsledku plicní vazokonstrikce. Bylo prokázáno, že inhalační oxid dusnatý selektivně snižuje plicní vaskulární rezistenci a snižuje zvýšený plicní arteriální tlak. To může zvýšit ejekční frakci pravé srdeční komory. Tyto účinky následně vedou ke zlepšení krevního oběhu a oxygenace v plicním oběhu.

V klinickém hodnocení INOT27 bylo randomizováno 795 předčasně narozených novorozenců (GA < 29 týdnů) s hypoxickým respiračním selháním buď do skupiny s iNO (n = 395) v dávce 5 ppm nebo do skupiny s dusíkem (placebo, n = 400), přičemž léčba začala v průběhu prvních 24 hodin života a trvala minimálně 7 dnů, maximálně 21 dnů. Primární výsledek kombinovaných cílových parametrů účinnosti sledujících úmrtí nebo bronchopulmonální onemocnění (BPD) ve 36. týdnu GA, nebyl významně odlišný mezi oběma skupinami, ani s korekcí na gestační věk jako s proměnnou (p = 0,40), ani s porodní hmotností jako s proměnnou (p = 0,41). Celkový výskyt intraventrikulárního krvácení byl 114 (28,9 %) u pacientů léčených iNO ve srovnání s 91 (22,9 %) v kontrolní skupině novorozenců. Celkový počet úmrtí ve 36. týdnu byl mírně vyšší ve skupině s iNO; 53/395 (13,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou 42/397 (10,6 %). V klinickém hodnocení INOT25, která hodnotila účinky iNO u hypoxických, předčasně narozených novorozenců, nebylo prokázáno zlepšení v přežití bez BDP. V této studii však nebyl prokázán žádný rozdíl v incidenci intraventrikulárního krvácení (IVH) ani úmrtí. Klinické hodnocení BALLR1, které také hodnotilo účinky iNO u předčasně narozených novorozenců, ale podávání inhalačního iNO bylo zahájeno v 7 dnech a v dávce 20 ppm, prokázala významné zvýšení počtu přeživších novorozenců bez BPD v 36. týdnu gestačního věku, 121 (45 %) oproti 95 (35,4 %), p < 0,028. V této studii nebyly zaznamenány žádné známky nárůstu počtu nežádoucích účinků.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkem za vzniku oxidu dusičitého.

Oxid dusnatý obsahuje nepárový elektron, což činí jeho molekulu reaktivní. V biologické tkáni může

oxid dusnatý tvořit se superoxidem (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) peroxyinitrit, nestabilní sloučeninu, která může způsobit poškození tkání prostřednictvím dalších redoxních reakcí. Oxid dusnatý má navíc afinitu k metaloproteinům a může reagovat s SH-skupinami bílkovin za vzniku nitrosylových sloučenin. Klinický význam chemické reaktivity oxidu dusnatého ve tkáni není znám. Ve studiích bylo prokázáno, že oxid dusnatý má farmakodynamické účinky v dýchacích cestách i při tak nízké koncentraci, jako 1 ppm.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s iNO u všech podskupin pediatrické populace s perzistentní plicní hypertenzí a jiným kardiopulmonálním onemocněním. (Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.)

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika oxidu dusnatého byla studována u dospělých. Oxid dusnatý se po inhalaci vstřebává systémově. Většina ho přestoupí výstelkou plicních kapilár, kde se spojí s hemoglobinem, který je ze 60 až 100 % nasycen kyslíkem. Při tomto stupni nasycení kyslíkem se oxid dusnatý váže převážně na oxyhemoglobin za vzniku methemoglobinu a dusičnanu. Při nízké saturaci kyslíkem se může oxid dusnatý vázat s deoxyhemoglobinem a přechodně vytvořit nitrosylhemoglobin, který se po expozici kyslíku přeměňuje na oxidy dusíku a methemoglobin. V plicním systému může oxid dusnatý reagovat s kyslíkem a vodou za vzniku oxidu dusičitého a dusitanu, který interaguje s oxyhemoglobinem za vzniku methemoglobinu a dusičnanu.

Konečnými produkty oxidu dusnatého, které se dostávají do systémového oběhu, jsou tedy především methemoglobin a dusičnany.

Dispozice methemoglobinu se zkoumala v závislosti na čase a expoziční koncentrace oxidu dusnatého u novorozenců s respiračním selháním. Koncentrace methemoglobinu se zvyšuje v průběhu prvních 8 hodin expozice oxidu dusnatého. Průměrná hladina methemoglobinu zůstala pod 1 % ve skupině s placebem a ve skupinách s 5 ppm a 20 ppm iNO, dosáhla však přibližně 5 % ve skupině s 80 ppm iNO. Hladiny methemoglobinu > 7 % bylo dosaženo pouze u pacientů, kteří dostávali 80 ppm, což představovalo 35 % skupiny. Průměrná doba k dosažení maximální hladiny methemoglobinu byla u těchto 13 pacientů  $10 \pm 9$  (SD) hodin (medián 8 hodin), ale u jednoho pacienta došlo k překročení 7 % až po 40 hodinách.

Dusičnan byl identifikovaný jako predominantní metabolit oxidu dusnatého vylučovaný močí, tvořící > 70 % dávky inhalovaného oxidu dusnatého. Dusičnany se z plazmy vylučují ledvinami rychlostí, která se blíží rychlosti glomerulární filtrace.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v klinických studiích toxicity jednorázové dávky a opakovaných dávek u hlodavců byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Toxicita je spojená s anoxií, která vzniká následkem zvýšené hladiny methemoglobinu.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity.

Skupina testů genotoxicity prokázala mutagenní potenciál oxidu dusnatého v některých *in vitro* systémech a žádný klastogenní účinek u systému *in vivo*. Pravděpodobně to souvisí s tvorbou mutagenních nitrosaminů, alterací DNA nebo poškozením reparačních mechanismů DNA. Předběžně

byla spojitost s léčbou sledána u nízké incidence uterinních adenokarcinomů u potkanů následující po každodenní expozici doporučené lidské dávce po dobu dvou let. Významnost těchto výsledků pro klinické použití u novorozenců a potenciál účinků na zárodečné buňky nejsou známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dusík

### **6.2 Inkompatibility**

Inkompatibility s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Aplikační systém musí být schválen pro použití NO, viz bod 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Je nutné dodržovat všechny předpisy týkající se nakládání s tlakovými lahvemi.

Na uchovávání v nemocnici dohlíží odborník. Lahve se mají uchovávat v dobře větraných místnostech nebo ve větraných přístřešcích, kde jsou chráněny před deštěm a přímým slunečním zářením.

Lahve musí být uchovávány při teplotě mezi -10 a +50 °C.

Chraňte lahve před nárazy, pády, materiály majícími oxidační účinky a před hořlavými materiály, vlhkostí, zdroji tepla nebo vznícení.

#### *Uchovávání v lékárně*

Tlakové lahve se mají uchovávat na místě určeném výhradně pro uchovávání medicínálního plynu, které je dobře větrané, čisté a uzamykatelné. Na tomto místě má být vyhrazen samostatný prostor pro uchovávání lahví s oxidem dusnatým.

#### *Uchovávání ve zdravotnickém pracovišti*

Lahev se má uchovávat na místě vybaveném vhodným zařízením, které ji bude udržovat ve svislé poloze.

#### *Přeprava plynových lahví*

Tlakové lahve je nutno přepravovat s odpovídajícím vybavením, které zaručí, že lahve budou chráněny před nárazy a pády. Pokud jsou pacienti léčeni přípravkem Iasophyr přepravováni do jiné nemocnice nebo na jiné oddělení, lahve je třeba odpojit, náležitě zajistit ve vertikální poloze, aby nedošlo k jejich pádu či náhodným

změněm v podávání přípravku. Zvláštní pozornost je nutno věnovat upevnění regulačního ventilu, aby nedošlo k jeho poruše Iasophyr

Přípravek Iasophyr nepoužívejte po uplynutí data expirace, které je uvedeno na štítku tlakové lahve. Datum expirace se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlakové lahve s kapacitou 2 l (Iasophyr 1000 ppm mol/mol).

Tlaková lahev o objemu 2 litrů plněná pod tlakem 150 barů obsahuje přibližně 0,35 kg plynu.

Tlaková lahev o objemu 2 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje přibližně 0,47 kg plynu.

nebo

Tlakové lahve s kapacitou 10 l (Iasophyr 225 ppm mol/mol, Iasophyr 450 ppm mol/mol, Iasophyr 1000 ppm mol/mol).

Tlakové lahev o objemu 10 litrů plněná pod tlakem 150 barů obsahuje přibližně 1,77 kg plynu.

Tlakové lahev o objemu 10 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje přibližně 2,34 kg plynu.

nebo

Tlakové lahve s kapacitou 20 l (Iasophyr 1000 ppm mol/mol).

Tlakové lahev o objemu 20 litrů plněná pod tlakem 200 barů obsahuje přibližně 4,68 kg plynu.

Hliníkové lahve mají bílou válcovou část a tyrkysově modrou horní zaoblenou část.

Jsou vybaveny ventilem zbytkového tlaku z nerezové oceli se specifickým výstupním připojením ISO 5145 (2017).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškeré vybavení, včetně konektorů, hadic a elektrických obvodů, musí být zdravotnickými prostředky určenými k podávání NO.

***Aby se předešlo jakýmkoli mimořádným událostem, přečtěte si pokyny k použití prostředku.***

Musí být přísně dodržovány minimálně následující pokyny:

- před použitím zkontrolujte, zda je vybavení v dobrém stavu.
- pevně upevněte lahve pomocí řetězů nebo háčků ve stojanu, aby se předešlo nežádoucím pádům
- ventil nikdy neotevírejte prudce
- nemanipulujte s lahví, na které není ventil chráněn krytem
- používejte specifický konektor ISO 5145 (2017): č. 29 specifický NO/N<sub>2</sub> (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- poškozený ventil se nepokoušejte opravovat
- odvádějte uvolňované plyny ven (vyhýbejte se oblastem, ve kterých by se mohly hromadit). Před použitím je třeba se ujistit, že místnost má vhodný odvětrávací systém pro odvádění plynů v případě nehody nebo náhodného úniku
- V případě náhodného úniku lze plyný NO detekovat podle charakteristické oranžovohnědé barvy a silného, sladce kovového zápachu. Doporučuje se evakuovat místnost a otevřít okna.
- Expoziční limity na pracovišti (viz bod 4.2 Způsob a cesta podání)

Pokyny pro likvidaci lahve:

Prázdnou lahev nevyhazujte. Prázdné lahve odebírá dodavatel.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SOL S.p.A.  
Via Gerolamo Borgazzi 27  
20900 Monza  
Itálie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Iasophyr 225 ppm mol/mol: 89/512/23-C  
Iasophyr 450 ppm mol/mol: 89/511/23-C  
Iasophyr 1000 ppm mol/mol: 89/510/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 8. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 2. 2026