

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOMax 400 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азотен оксид (NO) (Nitric oxide) 400 ppm mol/mol.

Бутилка за газ от 2 литра, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 1 535 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Медицински газ, сгъстен

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заедно с вентилаторна поддръжка и други подходящи активни субстанции, INOMax е показан:

- за лечение на новородени деца след 34 гестационни седмици с хипоксична респираторна недостатъчност, свързана с клинични или ехокардиографски данни за пулмонална хипертония, за да се подобри оксигенирането и да се намали нуждата от екстракорпорално мембранно оксигениране.
- като част от лечението на пери и пост-оперативна пулмонална хипертония при възрастни и новородени бебета, малки деца, деца и юноши, възраст от 0 – 17 години, в резултат от сърдечни операции, с цел селективно намаляване на пулмо-артериалното налягане и подобряване на функцията и оксигенирането на дясната камера.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Персистираща пулмонална хипертония у новороденото (ППХН)

Предписването на азотен оксид трябва да се наблюдава от лекар, който е опитен в неонаталните интензивни грижи. То трябва да се ограничава само до онези неонатални звена, които са получили адекватно обучение по използване на система за прилагане на азотен оксид. INOMax трябва да се прилага единствено в съответствие с предписанията на неонатолог.

INOMax трябва да се използва при вентилирани новородени бебета, които изискват поддръжка повече от 24 часа. INOMax трябва да се използва само след като респираторната поддръжка е била оптимизирана. Това включва оптимизиране на дихателния обем/налягане и включване на допълнително алвеоларно пространство (сърфактант, високочестотна вентилация и позитивно крайно ескпираторно налягане).

Пулмонална хипертония в резултат от сърдечна операция

Предписването на азотен оксид трябва да се ръководи от лекар с опит в кардиоторакалната анестезия и интензивни грижи. Предписването трябва да бъде ограничено до тези кардиоторакални отделения, които са получили адекватно обучение в използването на система за доставка на азотен оксид. INOmax трябва да се дава само по предписание на анестезиолог или лекар интензивни грижи.

Дозировка

Персистираща пулмонална хипертония у новороденото (ППХН)

Максималната препоръчвана доза INOmax е 20 ppm и тя не бива да се надвишава. В основните клинични изпитания началната доза е 20 ppm. Започвайки колкото е възможно по-рано и в рамките на 4 до 24 часа от терапията, дозата трябва да се намали до 5 ppm, стига артериалната оксигенация да е адекватна при тази по-ниска доза. Терапията с инхалацията на азотен оксид трябва да се поддържа на доза от 5 ppm, докато не настъпи подобрене в оксигенацията на новороденото, така че FiO₂ (фракция на кислорода при вдишване) да е по-малка от 0,60.

Терапията може да се поддържа до 96 часа или докато подлежащата кислородна десатурация е отстранена и терапията с INOmax на новороденото може да бъде спряна. Продължителността на терапията варира, но обикновено е по-малка от четири дни. В случаите, когато новороденото не реагира на инхалирания азотен оксид, вж. точка 4.4.

Прекратяване на терапията

Опити да се прекрати INOmax терапията трябва да се правят, след като вентилаторната поддръжка е значително намалена или след 96 часа терапия. Когато се вземе решение за прекратяване на терапия с инхалиране на азотен оксид, дозата трябва да се намали до 1 ppm в продължение на 30 минути до един час. Ако няма промяна в оксигенацията по време на прилагането на INOmax при 1 ppm, FiO₂ трябва да се увеличи с 10%, INOmax да се спре, а новороденото – да се следи внимателно за признаци на хипоксемия. Ако оксигенацията падне >20%, INOmax терапията трябва да се възобнови при 5 ppm и прекратяването ѝ трябва да се обмисли отново след 12 до 24 часа. Новородени, при които терапията с INOmax не може да се спре до 4-тия ден, трябва да бъдат внимателно изследвани за други заболявания.

Пулмонална хипертония в резултат от сърдечна операция

INOmax следва да се използва само след като консервативното лечение е било оптимизирано. В клинични проучвания INOmax се дава като допълнение към други стандартни режими на лечение в пери-оперативни условия, включително инотропни и вазоактивни лекарствени продукти. INOmax трябва да се прилага под строго наблюдение на хемодинамиката и оксигенацията.

Новородени бебета, бебета и малки деца, деца и юноши, възраст от 0 до 17 години

Първоначалната доза на вдишвания азотен оксид е 10 ppm (части на милион) инхалиран газ. Дозата може да се увеличи до 20 ppm ако по-ниската доза не е довела до желаните клинични резултати. Най-ниската ефективна доза трябва да бъде приложена и да бъде намалявана постепенно до 5 ppm, при условие, че пулмо-артериалното налягане и системната артериална оксигенация останат адекватни при тази по-ниска доза.

Клиничните данни в подкрепа на препоръчителната доза за възрастта от 12 до 17 години са ограничени.

Възрастни

Първоначалната доза на вдишвания азотен оксид е 20 ppm (части на милион) инхалиран газ. Дозата може да се увеличи до 40 ppm ако по-ниската доза не доведе до желаните клинични резултати. Най-ниската ефективна доза трябва да бъде приложена и да бъде намалявана

постепенно до 5 ppm, при условие, че пулмо-артериалното налягане и системната артериална оксигенация останат адекватни при тази по-ниска доза.

Ефектът от азотния оксид е бърз, намаляване на пулмо-артериалното налягане и подобрена оксигенация се забелязва в рамките на 5 – 20 минути. В случай на недостатъчно добър отговор, дозата може да бъде титрирана след минимум 10 минути.

Трябва да се обмисли прекратяване на терапията, ако няма очевиден благоприятен ефект след 30-минутен опит.

Терапията може да бъде започната по всяко време в пери-оперативния курс, за да намали пулмонарното налягане. В клиничните проучвания терапията често започва преди отделянето от кардиопулмонарен байпас. Вдишвания АО се дава за периоди до 7 дни в пери-оперативни условия, но най-често периода на лечението е от 24 до 48 часа.

Прекратяване на терапията.

Опити да се прекрати приема на INOmax следва да започнат веднага, щом хемодинамиката е стабилизирана в резултат на изключване от вентилатор и инотропна поддръжка. Спирането на терапията с вдишване на азотен оксид следва да се направи стъпка по стъпка. Дозата трябва да бъде намалявана постепенно до 1ppm в рамките на 30 минути, като през това време се наблюдават внимателно системното и централно налягане, и едва тогава да бъде спряна изцяло. Когато пациентът е стабилен при прием на ниски дози INOmax, опити за спиране трябва да се правят най-малко на всеки 12 часа.

Твърде бързото спиране на вдишвания азотен оксид носи риск от т. нар. рикошетно повишаване на пулмо-артериалното налягане с последваща циркулационна нестабилност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на INOmax при недоносени деца под 34 гестационни седмици все още не е установена. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1 но не могат да се правят препоръки или дозировки.

Начин на приложение

За ендотрахеопулмонална употреба

Азотният оксид се доставя на пациента чрез механично вентилиране след разреждане с кислород/въздух, използвайки одобрена (СЕ-обозначена) система за приложение на азотен оксид. Преди започване на терапията, по време на подготовката се уверете, че настройките на устройството са в съответствие с газовата концентрация в цилиндъра.

Системата за приложение трябва да осигурява непрекъсната инхалационна концентрация на INOmax независимо от вентилатора. С неонатален вентилатор за непрекъснат поток това може да се постигне, като се влива слаб поток от INOmax в инспирационния край на вентилаторната верига. Неонаталната вентилация с интервално вливане може да води до пикове на концентрацията на азотен оксид. Системата за прилагане на азотен оксид с прекъснат поток трябва да е адекватна, за да се избегнат пиковете в концентрацията на азотния оксид.

Инспирираната концентрация на INOmax трябва да се мери непрекъснато в инспирационния край на веригата близо до пациента. Концентрацията на азотния оксид (NO₂) и FiO₂ също трябва да се мерят на същото място с калибрирана и одобрена (СЕ-обозначена) мониторингова апаратура. За безопасност на пациента трябва да се включат подходящите предупредителни сигнали за INOmax (± 2 ppm от предписаната доза), NO₂ (1 ppm) и FiO₂ (± 0.05). Налягането на газовата бутилка с INOmax трябва да се вижда, за да може бутилката да се смени навреме, без

непреднамерена загуба на терапия и е необходимо да има резервни газови бутилки за навременна смяна. Терапията с INOmax трябва да може да се осигурява чрез ръчна вентилация, например сукция, транспортиране на пациента и реанимация.

В случай на отказ на системата или спиране на тока, трябва да има резервен генератор и система за прилагане на азотен оксид. Електрозахранването на мониториращата апаратура трябва да е независимо от това на устройството за приложение.

Горната граница на експозиция (средна експозиция) на азотен оксид за персонала, дефинирана от трудовото законодателство в повечето страни, е 25 ppm за 8 часа (30 mg/m³) и съответната граница за NO₂ е 2–3 ppm (4–6 mg/m³).

Обучение за приложение на терапията

Ключовите елементи, които трябва да се включат в обучението на болничния персонал, са следните:

Правилно инсталиране и свързване

- Свързване с газовата бутилка и с вентилаторната дихателна верига за пациента.

Действие

- Процедура за проверка преди употреба (поредица от стъпки, изисквани непосредствено преди включването за всеки пациент, за да се гарантира, че системата работи безотказно и че е изчистена от NO₂).
- Нагласяване на апаратурата за правилната концентрация на азотен оксид, която трябва да се прилага.
- Нагласяване на мониторите за NO, NO₂ и O₂ за предупреждаване за достигане на горни и долни граници.
- Използване на ръчна резервна система за подаване.
- Процедури за правилна смяна на газовите бутилки и изчистване на системата.
- Отстраняване на причините за включените предупредителни сигнали.
- Калибриране на мониторите за NO, NO₂ и O₂.
- Месечни процедури за проверка на действието на системата.

Следене на образуването на метхемоглобин (MetHb)

Известно е, че новородените и децата имат намалена MetHb редуктазна активност в сравнение с възрастните. Нивото на метхемоглобина трябва да се измерва в продължение на един час след започването на терапията с INOmax, чрез анализатор, който надеждно може да разграничи феталния хемоглобин и метхемоглобин. Ако е > 2,5%, дозата INOmax трябва да се намали и може да се обмисли приложението на редуциращи медицински продукти като метиленово синьо. Макар, че е необичайно нивото на метхемоглобина да се увеличи значително, ако първоначалното ниво е ниско, благоразумно е измерването на метхемоглобина да се повтаря всеки ден или на два дни.

При възрастни, подложени на сърдечна операция, нивото на метхемоглобина трябва да се изследва до 1 час от започване на INOmax терапията. Ако фракцията на метхемоглобина се покачи до ниво, което може да попречи на адекватното доставяне на кислород, дозата на INOmax следва да се намали и може да се обмисли прилагането на редуциращи медицински продукти като метиленово синьо.

Следене на образуването на азотен диоксид(NO₂)

Непосредствено преди инхалацията на всеки пациент трябва да се приложат необходимите процедури за изчистване на системата от NO₂. Концентрацията на NO₂ трябва да се поддържа колкото е възможно по-ниска и винаги под 0,5 ppm. Ако NO₂ е над 0,5 ppm, системата за прилагане трябва да се оцени за дефекти, анализаторът на NO₂ трябва да се калибрира наново и

ако е възможно, INOmax и/или FiO₂ – да се намалят. Ако настъпи неочаквана промяна на концентрацията на INOmax, системата за приложение трябва да се оцени за дефект, а анализаторът – да се калибрира наново.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Новородени, за които е известно, че са зависими от дясно-ляв или ляво-десен шънт на кръвта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неадекватен отговор

Ако се прецени, че клиничният отговор е неадекватен от четири до шест часа след започването на терапията с INOmax, трябва да се обмисли следното:

За пациенти, които са препратени в друга болница, за предотвратяване на влошаването на тяхното състояние заради рязко спиране на INOmax, трябва да се гарантира наличието на азотен оксид по време на транспортирането. При непрекъснато влошаване или липса на подобрение, дефинирани по критерии, основани на конкретните обстоятелства, трябва да се обмисли реанимация, например екстра корпорална мембранна оксигенация (ЕКМО), където е достъпна.

Специални популации пациенти

В клиничните изпитвания не е демонстрирана ефикасност на използването на инхалиран азотен оксид при пациенти с вродена диафрагмална херния.

Лечението с инхалиран азотен оксид може да утежни сърдечната недостатъчност в ситуация на ляво-десен шънт. Това се дължи на нежелана пулмонална вазодилация, причинена от вдишания азотен оксид, водеща до допълнително увеличаване на вече съществуващата пулмонална хиперперфузия, като по този начин потенциално засилва хиподебитна сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност. Затова се препоръчва преди приложението на азотен оксид да се извърши катетеризация на пулмоналната артерия или ехокардиографско изследване на централната хемодинамика. Азотен оксид за инхалации трябва да се използва предпазливо при пациенти с комплексен сърдечен проблем, където високото налягане в белодробната артерия е важно за поддържането на циркулацията.

Азотния оксид за инхалиране трябва да се използва предпазливо и при пациенти с увредена ляво-камерна функция и завишени изходни нива на пулмокапилярното налягане (PCWP), тъй като при тях съществува риск да развият сърдечна недостатъчност (например белодробен оток).

Прекратяване на терапията:

Прилагането на INOmax не бива да се прекратява изведнъж, тъй като може да доведе до увеличаване на пулмонарното артериално налягане (РАР) и/или влошаване на оксигенацията на кръвта (PaO₂). Влошаването на оксигенацията и повишаването на РАР могат да се появят и при новородени без видим отговор на INOmax. Спирането на вдишвания азотен оксид трябва да се осъществи предпазливо. За пациенти, транспортирани в други лечебни заведения за допълнително лечение, които трябва да продължат инхалирането с азотен оксид, трябва да се осигури непрекъснат приток на инхалиран азотен оксид по време на транспортирането. Лекарят трябва да има на разположение до леглото резервна система за осигуряване на азотен оксид.

Образуване на метхемоглобин

Голяма част от азотния оксид за инхалиране се абсорбира системно. Крайните медицински продукти на азотния оксид, които навлизат в системната циркулация са предимно

метхемоглобин и нитрат. Концентрациите на метхемоглобин в кръвта трябва да се следят (виж точка 4.2.).

Образуване на NO₂

NO₂ се образува бързо в газови смеси, съдържащи азотен оксид и кислород, като по този начин азотният оксид може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Дозата на азотен оксид следва да се намали, ако концентрацията на азотен диоксид надвиши 0.5 ppm.

Ефект върху тромбоцитите

Животински модели показват, че азотният оксид може да взаимодейства с хемостазата, водейки до удължено кървене. Данните при хора в зряла възраст са противоречиви и няма увеличение на усложненията с кървене в рандомизирани контролирани изпитвания при новородени на или близо до термина с хипоксична респираторна недостатъчност.

Редовното мониториране на хемостазата и измерване на времето на кървене се препоръчва по време на прилагане на INOmax за повече от 24 часа на пациенти с функционални или количествени аномалии в тромбоцитите, нисък коагулационен фактор или получаващи лечение с антикоагуланти.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на животозастрашаващ белодробен оток, свързан с употребата на азотен оксид при пациенти с белодробна венооклузивна болест. При поява на признаци на белодробен оток след приложение на азотен оксид при пациенти с белодробна хипертония, трябва внимателно да се прецени дали не се касае за венооклузивна болест. Ако диагнозата се потвърди, лечението трябва да бъде прекратено.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изпитвания за взаимодействия.

Клинично значимо взаимодействие с други медицински продукти, използвани при лечението на хипоксична респираторна недостатъчност, не може да се изключи въз основа на съществуващите данни. Възможно е да има адитивен ефект на INOmax за риска от развитие на метхемоглобинемия с донорни субстанции на азотен оксид, включително натриев нитропрусид и нитроглицерин. INOmax е прилаган безопасно едновременно с толазолин, допамин, добутамин, стероиди, сърфактант и високочестотна вентилация.

Комбинираната употреба с други вазодилататори (например силденафил) не е проучена обстойно. Наличните данни предполагат адитивни ефекти върху централното кръвообращение, белодробно артериалното налягане и работата на дясната камера. Комбинирането на инхалирания азотен оксид с други вазодилататори, действащи по системите cGMP или cAMP трябва да се прави предпазливо.

Съществува увеличен риск от образуване на метхемоглобин, ако заедно с азотния оксид се прилагат вещества с известна тенденция да увеличават концентрациите на метхемоглобина (например алкилнитрати и сулфонамиди). Следователно вещества, за които се знае, че предизвикват увеличение на нивата на метхемоглобина, трябва да се използват предпазливо по време на терапията с инхалиран азотен оксид. Прилокаинът, независимо дали се прилага перорално, парентерално или локално, може да причинява метхемоглобинемия. Трябва да се внимава, когато INOmax се прилага едновременно с медицински продукти, съдържащи прилокаин.

В присъствието на кислород азотният оксид бързо се окислява до производни, които са токсични за бронхиалния епител и алвеоло-капилярната мембрана. Азотният диоксид (NO₂) е

веществото, което основно се образува и може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Има данни и от животни, предполагащи завишена податливост на инфекции на дихателните пътища при експозиция на ниски нива на NO₂. По време на лечението с азотен оксид концентрацията на NO₂ трябва да е < 0.5 ppm в обхвата на дозата азотен оксид < 20 ppm. Ако в някакъв момент концентрацията на NO₂ надвиши 1 ppm, дозата азотен оксид трябва незабавно да се намали. Вж. точка 4.2 за информация за проследяването за NO₂.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма адекватни данни от използването на азотен оксид при бременни жени. Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Не е известно дали азотният оксид се отделя в кърмата.

INОmax не трябва да се използва по време на бременност или кърмене.

Няма проведени изследвания относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Внезапното спиране на прилагането на азотен оксид за инхалиране може да причини ребаунд реакция; намалена оксигенация и увеличено централно налягане и последващо намаляване на системното кръвно налягане. Ребаунд реакцията е най-често срещания страничен ефект при клиничната употреба на INОmax. Ребаунд може да се наблюдава както в ранен, така и в късен етап от терапията.

В едно клинично изпитание (NINOS) експерименталните групи са сходни по отношение на появата и тежестта на интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив от четвърта степен, перивентрикуларна левкомалация, мозъчен инсулт, гърчове, налагащи терапия с антиконвулсанти, белодробен или стомашно-чревен кръвоизлив.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са докладвани при използването на INОmax в изпитването GINGRI при 212 новородени или от постмаркетинговия опит при новородени (<1-месечна възраст). При показаните категории по честота се използва следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз-вестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^a	-	Метхемоглобинемия ^a	-	-	-
Сърдечни нарушения	-	-	-	-	-	Брадикардия ^b (след рязко)

						прекръпяване на лечението)
Съдови нарушения	-	Хипотония ^{а, б, г}	-	-	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ателектаза ^а	-	-	-	Хипоксия ^{б, г} Диспнея ^б , Дискомфорт ^б в гръдната област, сухота в гърлото
Нарушения на нервната система	-	-				Главоболие ^б Замаяност ^б

а: Установени от клиничното изпитване

б: Установени от постмаркетингов опит

в: Установени от постмаркетингов опит, получени от медицински персонал след случайна експозиция.

г. Данни от постмаркетингово проследяване на безопасността, ефекти свързани с внезапно спиране на лекарствения продукт и/или проблеми с доставящата система. След внезапно спиране на терапията с инхалиран азотен оксид са описани бързи ребаунд-реакции, например засилена пулмонална вазоконстрикция и хипоксия, водещи до внезапен сърдечно-съдов колапс.

Описание на отделни нежелани реакции

Терапията с инхалиран азотен оксид може да причини повишаване на метхемоглобина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. То позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9 Предозиране

Предозирането на INOmax ще се прояви в повишаване на метхемоглобина и NO₂. Повишеният NO₂ може да причини акутно белодробно увреждане. Засилването на метхемоглобинемията намалява възможността за пренос на кислород в кръвообращението. В клиничните изпитвания нива на NO₂ над 3 ppm или нива на метхемоглобина над 7% се третираха чрез намаляване на дозата или прекратяване на прилагането на INOmax.

Метхемоглобинемия, която не отзвучава след намаляване или прекратяване на терапията, може да се третира с интравенозен витамин C, интравенозно метиленово синьо или преливане на кръв в зависимост от клиничната ситуация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код R07AX01.

Азотният оксид е съединение, произвеждано от много клетки на тялото. Той отпуска гладката мускулатура на съдовете, свързвайки се с хемовия остатък на цитозолната гуанилатциклаза и по този начин активира гуанилатциклазата и повишава вътреклетъчните нива на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат, което води до вазодилатация. Когато се вдиша, азотният оксид предизвиква селективна пулмонална вазодилатация.

INOmax, изглежда, увеличава парциалното налягане на артериалния кислород (PaO_2), като разширява пулмонарните съдове в по-добре вентилираните области на белия дроб, преразпределяйки пулмонарния кръвен поток от областите на дроба с ниско съотношение вентилация/перфузия (V/Q) към зоните с нормално съотношение.

Персистиращата пулмонална хипертония на новороденото (PPHN) се появява като първичен дефект в развитието или като състояние, вторично на други заболявания, например синдром на аспирация на мекониума (MAS), пневмония, сепсис, хиалино-мембранна болест, вродена диафрагмална херния (CDH) и пулмонална хипоплазия. При тези състояния пулмоналната съдова резистентност (PVR) е висока, което води до хипоксемия, в резултат на дясно-левия шънт на кръвта през отворен дуктус артериозус и форамен овале. При новородени с PPHN, INOmax може да подобри оксигенирането (показано чрез същественото увеличение на PaO_2).

Ефективността на INOmax е изследвана при новородени на или близо до термина, с хипоксична респираторна недостатъчност с различна етиология.

В проучването NINOS 235 новородени с хипоксична респираторна недостатъчност са рандомизирани да получават 100% O_2 с ($n=114$) или без ($n=121$) азотен оксид, повечето с първоначална концентрация от 20 ppm и възможно най-бързо преминаване към по-ниски дози със медианна продължителност на експозицията 40 часа. Целта на това двойно сляпо, рандомизирано и контролирано с плацебо проучване е да се определи дали вдишаният азотен оксид ще намали появата на смъртни случаи и/или началото на екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО). Новородените с непълна реакция на 20 ppm са оценени за реакция на 80 ppm азотен оксид или контролен газ. Сборната поява на летален изход и/или начало на ЕСМО (проспективно дефинирана първична крайна точка) демонстрира съществено предимство за подложената на терапия с азотен оксид група (46% срещу 64%, $p=0,006$). Данните освен това показват липса на допълнителна полза от по-високата доза азотен оксид. Нежеланите събития сборно се появяват с еднаква честота и в двете групи. Последващите изследвания при възраст 18–24 месеца дават сходни резултати при двете групи по отношение на психичната, моторната, аудиологичната и неврологичната оценка.

В проучването CINRGI 186 новородени на или около термина с хипоксична респираторна недостатъчност и без хипоплазия на белия дроб са рандомизирани, да получават или INOmax ($n=97$), или азот (плацебо; $n=89$) с първоначална доза от 20 ppm, намалявана до 5 ppm за 4 до 24 часа със медианна продължителност на експозиция 44 часа. Проспективно дефинираната първична крайна точка е получаването на ЕСМО. Значимо по-малко новородени в групата с INOmax имат нужда от ЕСМО в сравнение с контролната група (31% срещу 57%, $p<0,001$). Групата с INOmax има значимо по-добра оксигенация, измерена чрез PaO_2 , OI , и алвеоларно-артериален градиент ($p<0,001$ за всички параметри). От 97 пациенти, третирани с INOmax, 2(2%) са оттеглени от изследването заради нива на метхемоглобин по-високи от 4%. Честотата и броят на нежеланите събития са подобни при двете групи в изследването.

При пациенти, подлагащи се на сърдечна операция, често се наблюдава повишаване на пулмо-артериалното налягане, дължащо се на пулмонална вазоконстрикция. Вдишвания азотен оксид е показан за селективно редуциране на пулмонарно васкуларното съпротивление и намаляване на повишеното пулмо-артериално налягане. Това може да повиши дясно-камерната фракция на

изтласкване. Тези ефекти от своя страна водят до подобро кръвообръщение и оксигенация в белодробното кръвообръщение.

В проучването INOT27, 795 недоносени бебета (гестационна възраст под 29 седмици) с хипоксична респираторна недостатъчност са рандомизирани, за да получават INOmax (n=395) в доза от 5ppm, или азот (плацебо n=400), с начало първите 24 часа от живота им и продължителност най-малко 7 дни, но не повече от 21 дни. Първоначалният резултат, на комбинирания основен критерий за оценка на ефективността за смърт или BPD при гестационна възраст 36 седмици, не се различава значимо при двете групи, дори с коригиране на гестационната възраст като ковариат ($p = 0.40$), или с тегло при раждане като ковариат ($p = 0.41$). Общата поява на интравентрикуларен кръвоизлив е 114 (28.9%) при третираните с iNO, в сравнение с 91 (22.9%) при контролната група новородени. Общия брой смъртни случаи в 36-та седмица е малко по-висока в iNO групата; 53/395 (13.4%) в сравнение с контролната група 42/397 (10.6%). Проучването INOT25, изследващо ефектите на iNO при хипоксични недоносени, не показва подобрене при живите без BPD. Разлика в случаите на ИВК или смърт обаче не се наблюдава в това проучване. Проучването BALLRI, което също изследва ефектите на iNO при новородени, но със стартиращо лечение с INO на седмия ден, и с доза от 20 ppm, открива значително повишение броя на живите новородени без BPD в 36-та гестационна седмица, 121 (45% срещу 95(35.4%) $p < 0.028$. Никакви повишени странични ефекти не са отбелязани в това проучване.

Азотният оксид химически реагира с кислорода и образува азотен диоксид.

Азотният оксид има свободен електрон, който прави молекулата реактивна. В биологичната тъкан азотният оксид може да образува пероксинитрит със супероксид (O_2^-) – нестабилно съединение, което може да причини увреждане на тъканите чрез последващи оксиредукционни реакции. Освен това азотният оксид има афинитет към металопротеините и може да реагира със SH-групи в протеинообразуващи нитрозилни съединения. Клиничната значимост на химическата реактивност на азотния оксид в тъканите е неизвестна. Изследванията показват, че азотният оксид води до пулмонарни фармакодинамични ефекти дори при толкова ниска концентрация във въздушните пътища като 1 ppm.

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с INOmax при всички подгрупи на педиатричната популация с персистираща пулмонална хипертония и други сърдечни заболявания с белодробен произход. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на азотния оксид е изучавана при възрастни. Азотният оксид се абсорбира системно след вдишването. По-голямата част от него преминава през пулмонарното капилярно легло, където се свързва с хемоглобина, който е 60% до 100% наситен с кислород. При това ниво на кислородно насищане азотният оксид се свързва предимно с оксигемоглобина като се образуват метхемоглобин и нитрат. При ниска наситеност с кислород азотният оксид може да се свърже с дезоксигемоглобина, като се образува неустойчив нитросилхемоглобин, който се превръща в азотни оксид и метхемоглобин при съприкосновение с кислорода. В респираторната система азотният оксид може да се свърже с кислорода и водата и да образува съответно азотен диоксид и нитрит, които взаимодействат с оксигемоглобина като се образуват метхемоглобин и нитрит. Следователно крайните продукти на азотния оксид, които навлизат в циркулацията, са предимно метхемоглобин и нитрат.

Диспозицията към метхемоглобин е изследвана като функция на времето и концентрацията на експозиция на азотен оксид при новородени с дихателна недостатъчност. Концентрацията на

метхемоглобина се увеличава през първите 8 часа от експозицията на азотен оксид. Средните нива на метхемоглобина остават под 1% в плацебо групата и в групите с 5 ppm и 20 ppm INOmax, но достигат приблизително 5% в групата с 80 ppm INOmax. Нива на метхемоглобин > 7% се достигат само при пациенти, получаващи 80 ppm, които съставляват 35% от групата. Средната продължителност за достигане на пикови стойности на метхемоглобин е 10 ± 9 (стандартно отклонение) часа (медиана 8 часа) при тези 13 пациента, но един пациент не надхвърля 7% до 40 часа.

Нитратът е идентифициран като преобладаващия метаболит на азотния оксид, екскретиран с урината, представляващ > 70% от вдишаната доза азотен оксид. Нитратът се отделя от плазмата през бъбреците със скорост, доближаваща се до скоростта на гломерулната филтрация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания се наблюдават ефекти само при нива на експозиция, за които се счита, че превишават в достатъчна степен максимално допустимата експозиция при хора, което предполага малка връзка с клиничната употреба.

Острата токсичност е свързана с аноксия в резултат на повишени нива на метхемоглобин.

Азотният оксид е генотоксичен при някои системи за тестване. Няма данни за канцерогенен ефект при експозиции при инхалиране до препоръчителната доза (20 ppm) при плъхове за 20 часа на ден за период до две години. По-високи експозиции не са проучвани.

Не са проведени проучвания за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Азот

6.2 Несъвместимости

При наличието на кислород NO бързо образува NO₂ (вж. точка 4.5).

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте бутилките за газ на закрито, в добре проветрени помещения, или на открито, във проветриви навеси, където са предпазени от дъжд и пряка слънчева светлина.

Пазете бутилките за газ от удар, падане, оксидиране и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

Съхранение в болничната аптека

Бутилките за газ трябва да се съхраняват в проветриво, чисто и заключено помещение за съхраняване единствено на медицински газове. В това помещение трябва да се отдели специално място за съхраняването на газовите бутилки с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Бутилките за газ трябва да се постави на оборудвано място с подходящ материал, за да се поддържа във вертикално положение.

Транспортиране на бутилките за газ

Бутилките за газ трябва да се транспортират с подходящ материал, за да се пазят от рискове от удар и падане.

По време на транспортирането на пациенти, третиран с INOmax, между болници и в самата болница бутилките за газ трябва да бъдат закрепени и фиксирани, така че да са във вертикално положение и да се избегне риска от падане или ненавременна промяна на дозата. Специално внимание трябва да се обръща на затягането на регулатора на налягането, за да се избегнат рисковете от инцидентни повреди.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Видове опаковки:

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за употреба и работа с INOmax

Когато свързвате бутилката за газ със системата за доставка, винаги се уверявайте, че концентрацията в бутилката е същата за каквато е конфигурирана системата.

За да се избегнат инциденти, следните инструкции трябва задължително да се спазват:

- доброто състояние на материалите трябва да се проверява преди употреба;
- газовите бутилки трябва да се закрепват, за да се избегне ненавременно падане;
- вентилът трябва да бъде отворен докрай по време на употреба, но не трябва да се отваря рязко;
- дефектен вентил не трябва да се използва или поправя, а трябва да бъде върнат на дистрибутора/производителя
- газова бутилка, чийто вентил не е предпазен от капачка, не бива да се използва;
- трябва да се използва специална връзка с 30 mm нарез, която е създадена за медицинска употреба, съответстваща на ISO 5145, и регулатор на налягането, който пропуска налягане поне равно на 1,5 от максималното работно налягане (155 бара) на газовата бутилка;
- регулаторът на налягането трябва да се изчисти от сместа от азот-азотен оксид преди всяка употреба, за да се изключи вдишването на азотен диоксид;
- регулаторът на налягането не бива да се затяга с клещи, защото съществува рискът от скъсване на уплътнителя.

Цялото оборудване, включително съединители, тръби и вериги, използвани в доставката на азотен оксид трябва да са направени от материали, съвместими с газа. От гледна точка на корозия системата за доставка може да се раздели на две зони: 1) От клапата на газовата бутилка до овлажнителя (сух газ) и 2) От овлажнителя до изхода (влажен газ, който може да съдържа NO₂). Тестовите показват, че сухите смеси с азотен оксид могат да се използват с повечето материали. Но наличието на азотен диоксид и влага създава агресивна атмосфера. От металните материали за конструкция се препоръчва само неръждаема стомана. Тествани полимери, каквито могат да се използват в системи за прилагане на азотен оксид, включват полиетилен (ПЕ) и полипропилен (ПП). Не трябва да се използват бутилова гума, полиамид и полиуретан. Политрифлуорохлоретилен, хексафлуоропропен-винилиденев кополимер и политетрафлуоретилен са използвани широко заедно с чист азотен оксид и други корозивни газове. Според оценката им те са толкова инертни, че не е необходимо тестване.

Забранено е инсталирането на система тръбопроводи за азотен оксид със станцията на газовите бутилки, фиксираната мрежа и крайните агрегати.

По принцип не е необходимо продухване на излишния газ обаче качеството на въздуха на работното място трябва да се има предвид и концентрациите на следи от NO или NO₂/ NO_x не трябва да превишават определените национални граници на експозиция на работното място. Случайното излагане на болничен персонал на INOmax се свързва с нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Бутилки, оборудвани със стандартна ръкохватка на вентила, не могат да бъдат използвани със системата за доставка INOmax DSIR.

Инструкция за боравене с празните газови бутилки

Когато газовата бутилка е празна, тя не трябва да се изхвърля. Празните газови бутилки ще бъдат събрани от доставчика.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 1 август 2001 г.

Дата на последно подновяване: 1 юни 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOMax 800 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азотен оксид (NO) (Nitric oxide) 800 ppm mol/mol.

Бутилка за газ от 2 литра, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Бутилка за газ от 10 литра, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 1 535 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

За пълния списък на помощните вещества вижте. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Медицински газ, сгъстен

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заедно с вентилаторна поддръжка и други подходящи активни субстанции, INOMax е показан:

- за лечение на новородени деца след 34 гестационни седмици с хипоксична респираторна недостатъчност, свързана с клинични или ехокардиографски данни за пулмонална хипертония, за да се подобри оксигенирането и да се намали нуждата от екстракорпорално мембранно оксигениране.
- като част от лечението на пери и пост-оперативна пулмонална хипертония при възрастни и новородени бебета, малки деца, деца и юноши, възраст от 0 – 17 години, в резултат от сърдечни операции, с цел селективно намаляване на пулмо-артериалното налягане и подобряване на функцията и оксигенирането на дясната камера.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Персистираща пулмонална хипертония у новороденото

Предписването на азотен оксид трябва да се наблюдава от лекар, който е опитен в неонаталните интензивни грижи. То трябва да се ограничава само до онези неонатални звена, които са получили адекватно обучение по използване на система за прилагане на азотен оксид. INOMax трябва да се прилага единствено в съответствие с предписанията на неонатолог.

INOMax трябва да се използва при вентилирани новородени бебета, които изискват поддръжка повече от 24 часа. INOMax трябва да се използва само след като респираторната поддръжка е била оптимизирана. Това включва оптимизиране на дихателния обем/налягане и включване на допълнително алвеоларно пространство (сърфактант, високочестотна вентилация и позитивно крайно ескпираторно налягане).

Пулмонална хипертония в резултат от сърдечна операция

Предписването на азотен оксид трябва да се ръководи от лекар с опит в кардиоторакалната анестезия и интензивни грижи. Предписването трябва да бъде ограничено до тези кардиоторакални отделения, които са получили адекватно обучение в използването на система за доставка на азотен оксид. INOmax трябва да се дава само по предписание на анестезиолог или лекар интензивни грижи.

Дозировка

Персистираща пулмонална хипертония у новороденото (ППХН)

Максималната препоръчвана доза INOmax е 20 ppm и тя не бива да се надвишава. В основните клинични изпитания началната доза е 20 ppm. Започвайки колкото е възможно по-рано и в рамките на 4 до 24 часа от терапията, дозата трябва да се намали до 5 ppm, стига артериалната оксигенация да е адекватна при тази по-ниска доза. Терапията с инхалацията на азотен оксид трябва да се поддържа на доза от 5 ppm, докато не настъпи подобрене в оксигенацията на новороденото, така че FiO_2 (фракция на кислорода при вдишване) да е по-малка от 0,60.

Терапията може да се поддържа до 96 часа или докато подлежащата кислородна десатурация е отстранена и терапията с INOmax на новороденото може да бъде спряна. Продължителността на терапията варира, но обикновено е по-малка от четири дни. В случаите, когато новороденото не реагира на инхалирания азотен оксид, вж. точка 4.4.

Прекратяване на терапията

Опити да се прекрати INOmax терапията трябва да се правят, след като вентилаторната поддръжка е значително намалена или след 96 часа терапия. Когато се вземе решение за прекратяване на терапия с инхалиране на азотен оксид, дозата трябва да се намали до 1 ppm в продължение на 30 минути до един час. Ако няма промяна в оксигенацията по време на прилагането на INOmax при 1 ppm, FiO_2 трябва да се увеличи с 10%, INOmax да се спре, а новороденото – да се следи внимателно за признаци на хипоксемия. Ако оксигенацията падне >20%, INOmax терапията трябва да се възобнови при 5 ppm и прекратяването ѝ трябва да се обмисли отново след 12 до 24 часа. Новородени, при които терапията с INOmax не може да се спре до 4-тия ден, трябва да бъдат внимателно изследвани за други заболявания.

Пулмонална хипертония в резултат от сърдечна операция

INOmax следва да се използва само след като консервативното лечение е било оптимизирано. В клинични проучвания INOmax се дава като допълнение към други стандартни режими на лечение в пери-оперативни условия, включително инотропни и вазоактивни лекарствени продукти. INOmax трябва да се прилага под строго наблюдение на хемодинамиката и оксигенацията.

Новородени бебета, бебета и малки деца, деца и юноши, възраст от 0 до 17 години

Първоначалната доза на вдишвания азотен оксид е 10 ppm (части на милион) инхалиран газ. Дозата може да се увеличи до 20 ppm ако по-ниската доза не е довела до желаните клинични резултати. Най-ниската ефективна доза трябва да бъде приложена и да бъде намалявана постепенно до 5 ppm, при условие, че пулмо-артериалното налягане и системната артериална оксигенация останат адекватни при тази по-ниска доза.

Клиничните данни в подкрепа на препоръчителната доза за възрастта от 12 до 17 години са ограничени.

Възрастни

Първоначалната доза на вдишвания азотен оксид е 20 ppm (части на милион) инхалиран газ. Дозата може да се увеличи до 40 ppm ако по-ниската доза не доведе до желаните клинични резултати. Най-ниската ефективна доза трябва да бъде приложена и да бъде намалявана

постепенно до 5 ppm, при условие, че пулмо-артериалното налягане и системната артериална оксигенация останат адекватни при тази по-ниска доза.

Ефектът от азотния оксид е бърз, намаляване на пулмо-артериалното налягане и подобрена оксигенация се забелязва в рамките на 5 – 20 минути. В случай на недостатъчно добър отговор, дозата може да бъде титрирана след минимум 10 минути.

Трябва да се обмисли прекратяване на терапията, ако няма очевиден благоприятен ефект след 30-минутен опит.

Терапията може да бъде започната по всяко време в пери-оперативния курс, за да намали пулмонарното налягане. В клиничните проучвания терапията често започва преди отделянето от кардиопулмонарен байпас. Вдишвания АО се дава за периоди до 7 дни в пери-оперативни условия, но най-често периода на лечението е от 24 до 48 часа.

Прекратяване на терапията

Опити да се прекрати приема на INOmax следва да започнат веднага, щом хемодинамиката е стабилизирана в резултат на изключване от вентилатор и инотропна поддръжка. Спирането на терапията с вдишване на азотен оксид следва да се направи стъпка по стъпка. Дозата трябва да бъде намалявана постепенно до 1ppm в рамките на 30 минути, като през това време се наблюдават внимателно системното и централно налягане, и едва тогава да бъде спряна изцяло. Когато пациентът е стабилен при прием на ниски дози INOmax, опити за спиране трябва да се правят най-малко на всеки 12 часа.

Твърде бързото спиране на вдишвания азотен оксид носи риск от т. нар. рикошетно повишаване на пулмо-артериалното налягане с последваща циркулационна нестабилност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на INOmax при недоносени деца под 34 гестационни седмици все още не е установена. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1 но не могат да се правят препоръки или дозировки.

Начин на приложение

За ендотрахеопулмонална употреба.

Азотният оксид се доставя на пациента чрез механично вентилиране след разреждане с кислород/въздух, използвайки одобрена (СЕ-обозначена) система за приложение на азотен оксид. Преди започване на терапията, по време на подготовката се уверете, че настройките на устройството са в съответствие с газовата концентрация в цилиндъра.

Системата за приложение трябва да осигурява непрекъсната инхалационна концентрация на INOmax независимо от вентилатора. С неонатален вентилатор за непрекъснат поток това може да се постигне, като се влива слаб поток от INOmax в инспирационния край на вентилаторната верига. Неонаталната вентилация с интервално вливане може да води до пикове на концентрацията на азотен оксид. Системата за прилагане на азотен оксид с прекъснат поток трябва да е адекватна, за да се избегнат пиковете в концентрацията на азотния оксид.

Инспирираната концентрация на INOmax трябва да се мери непрекъснато в инспирационния край на веригата близо до пациента. Концентрацията на азотния оксид (NO₂) и FiO₂ също трябва да се мерят на същото място с калибрирана и одобрена (СЕ-обозначена) мониторингова апаратура. За безопасност на пациента трябва да се включат подходящите предупредителни сигнали за INOmax (± 2 ppm от предписаната доза), NO₂ (1 ppm) и FiO₂ (± 0.05). Налягането на газовата бутилка с INOmax трябва да се вижда, за да може бутилката да се смени навреме, без

непреднамерена загуба на терапия и е необходимо да има резервни газови бутилки за навременна смяна. Терапията с INOmax трябва да може да се осигурява чрез ръчна вентилация, например сукция, транспортиране на пациента и реанимация.

В случай на отказ на системата или спиране на тока, трябва да има резервен генератор и система за прилагане на азотен оксид. Електрозахранването на мониториращата апаратура трябва да е независимо от това на устройството за приложение.

Горната граница на експозиция (средна експозиция) на азотен оксид за персонала, дефинирана от трудовото законодателство в повечето страни, е 25 ppm за 8 часа (30 mg/m³) и съответната граница за NO₂ е 2–3 ppm (4–6 mg/m³).

Обучение за приложение на терапията

Ключовите елементи, които трябва да се включат в обучението на болничния персонал, са следните:

Правилно инсталиране и свързване

- Свързване с газовата бутилка и с вентилаторната дихателна верига за пациента.

Действие

- Процедура за проверка преди употреба (поредица от стъпки, изисквани непосредствено преди включването за всеки пациент, за да се гарантира, че системата работи безотказно и че е изчистена от NO₂).
- Нагласяване на апаратурата за правилната концентрация на азотен оксид, която трябва да се прилага.
- Нагласяване на мониторите за NO, NO₂ и O₂ за предупреждаване за достигане на горни и долни граници.
- Използване на ръчна резервна система за подаване.
- Процедури за правилна смяна на газовите бутилки и изчистване на системата.
- Отстраняване на причините за включените предупредителни сигнали.
- Калибриране на мониторите за NO, NO₂ и O₂.
- Месечни процедури за проверка на действието на системата.

Следене на образуването на метхемоглобин (MetHb)

Известно е, че новородените и децата имат намалена MetHb редуктазна активност в сравнение с възрастните. Нивото на метхемоглобина трябва да се измерва в продължение на един час след започването на терапията с INOmax, чрез анализатор, който надеждно може да разграничи феталния хемоглобин и метхемоглобин. Ако е > 2,5%, дозата INOmax трябва да се намали и може да се обмисли приложението на редуциращи медицински продукти като метиленово синьо. Макар, че е необичайно нивото на метхемоглобина да се увеличи значително, ако първоначалното ниво е ниско, благоразумно е измерването на метхемоглобина да се повтаря всеки ден или на два дни.

При възрастни, подложени на сърдечна операция, нивото на метхемоглобина трябва да се изследва до 1 час от започване на INOmax терапията. Ако фракцията на метхемоглобина се покачи до ниво, което може да попречи на адекватното доставяне на кислород, дозата на INOmax следва да се намали и може да се обмисли прилагането на редуциращи медицински продукти като метиленово синьо.

Следене на образуването на азотен диоксид(NO₂)

Непосредствено преди инхалацията на всеки пациент трябва да се приложат необходимите процедури за изчистване на системата от NO₂. Концентрацията на NO₂ трябва да се поддържа колкото е възможно по-ниска и винаги под 0,5 ppm. Ако NO₂ е над 0,5 ppm, системата за прилагане трябва да се оцени за дефекти, анализаторът на NO₂ трябва да се калибрира наново и

ако е възможно, INOmax и/или FiO₂ – да се намалят. Ако настъпи неочаквана промяна на концентрацията на INOmax, системата за приложение трябва да се оцени за дефект, а анализаторът – да се калибрира наново.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Новородени, за които е известно, че са зависими от дясно-ляв или ляво-десен шънт на кръвта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неадекватен отговор

Ако се прецени, че клиничният отговор е неадекватен от четири до шест часа след започването на терапията с INOmax, трябва да се обмисли следното:

За пациенти, които са препратени в друга болница, за предотвратяване на влошаването на тяхното състояние заради рязко спиране на INOmax, трябва да се гарантира наличието на азотен оксид по време на транспортирането. При непрекъснато влошаване или липса на подобрение, дефинирани по критерии, основани на конкретните обстоятелства, трябва да се обмисли реанимация, например екстра корпорална мембранна оксигенация (ЕКМО), където е достъпна.

Специални популации пациенти

В клиничните изпитвания не е демонстрирана ефикасност на използването на инхалиран азотен оксид при пациенти с вродена диафрагмална херния.

Лечението с инхалиран азотен оксид може да утежни сърдечната недостатъчност в ситуация на ляво-десен шънт. Това се дължи на нежелана пулмонална вазодилатация, причинена от вдишания азотен оксид, водеща до допълнително увеличаване на вече съществуващата пулмонална хиперперфузия, като по този начин потенциално засилва хиподебитна сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност. Затова се препоръчва преди приложението на азотен оксид да се извърши катетеризация на пулмоналната артерия или ехокардиографско изследване на централната хемодинамика. Азотен оксид за инхалации трябва да се използва предпазливо при пациенти с комплексен сърдечен проблем, където високото налягане в белодробната артерия е важно за поддържането на циркулацията.

Азотния оксид за инхалиране трябва да се използва предпазливо и при пациенти с увредена ляво-камерна функция и завишени изходни нива на пулмокапилярното налягане (PCWP), тъй като при тях съществува риск да развият сърдечна недостатъчност (например белодробен оток).

Прекратяване на терапията:

Прилагането на INOmax не бива да се прекратява изведнъж, тъй като може да доведе до увеличаване на пулмонарното артериално налягане (РАР) и/или влошаване на оксигенацията на кръвта (PaO₂). Влошаването на оксигенацията и повишаването на РАР могат да се появят и при новородени без видим отговор на INOmax. Спирането на вдишвания азотен оксид трябва да се осъществи предпазливо. За пациенти, транспортирани в други лечебни заведения за допълнително лечение, които трябва да продължат инхалирането с азотен оксид, трябва да се осигури непрекъснат приток на инхалиран азотен оксид по време на транспортирането. Лекарят трябва да има на разположение до леглото резервна система за осигуряване на азотен оксид.

Образуване на метхемоглобин

Голяма част от азотния оксид за инхалиране се абсорбира системно. Крайните медицински продукти на азотния оксид, които навлизат в системната циркулация са предимно

метхемоглобин и нитрат. Концентрациите на метхемоглобин в кръвта трябва да се следят (виж точка 4.2.).

Образуване на NO₂

NO₂ се образува бързо в газови микстури, съдържащи азотен оксид и кислород, като по този начин азотния оксид може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Дозата на азотен оксид следва да се намали, ако концентрацията на азотен диоксид надвиши 0.5 ppm.

Ефект върху тромбоцитите

Животински модели показват, че азотният оксид може да взаимодейства с хемостазата, водейки до удължено кървене. Данните при хора в зряла възраст са противоречиви и няма увеличение на усложненията с кървене в рандомизирани контролирани изпитвания при новородени на или близо до термина с хипоксична респираторна недостатъчност.

Редовното мониториране на хемостазата и измерване на времето на кървене се препоръчва по време на прилагане на INOmax за повече от 24 часа на пациенти с функционални или количествени аномалии в тромбоцитите, нисък коагулационен фактор или получаващи лечение с антикоагуланти.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на животозастрашаващ белодробен оток, свързан с употребата на азотен оксид при пациенти с белодробна венооклузивна болест. При поява на признаци на белодробен оток след приложение на азотен оксид при пациенти с белодробна хипертония, трябва внимателно да се прецени дали не се касае за венооклузивна болест. Ако диагнозата се потвърди, лечението трябва да бъде прекратено.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изпитвания за взаимодействия.

Клинично значимо взаимодействие с други медицински продукти, използвани при лечението на хипоксична респираторна недостатъчност, не може да се изключи въз основа на съществуващите данни. Възможно е да има адитивен ефект на INOmax за риска от развитие на метхемоглобинемия с донорни субстанции на азотен оксид, включително натриев нитропрусид и нитроглицерин. INOmax е прилаган безопасно едновременно с толазолин, допамин, добутамин, стероиди, сърфактант и високочестотна вентилация.

Комбинираната употреба с други вазодилататори (например силденафил) не е проучена обстойно. Наличните данни предполагат адитивни ефекти върху централното кръвообращение, белодробно артериалното налягане и работата на дясната камера. Комбинирането на инхалирания азотен оксид с други вазодилататори, действащи по системите cGMP или cAMP трябва да се прави предпазливо.

Съществува увеличен риск от образуване на метхемоглобин, ако заедно с азотния оксид се прилагат вещества с известна тенденция да увеличават концентрациите на метхемоглобина (например алкилнитрати и сулфонамиди). Следователно вещества, за които се знае, че предизвикват увеличение на нивата на метхемоглобина, трябва да се използват предпазливо по време на терапията с инхалиран азотен оксид. Прилокаинът, независимо дали се прилага перорално, парентерално или локално, може да причинява метхемоглобинемия. Трябва да се внимава, когато INOmax се прилага едновременно с медицински продукти, съдържащи прилокаин.

В присъствието на кислород азотният оксид бързо се окислява до производни, които са токсични за бронхиалния епител и алвеоло-капилярната мембрана. Азотният диоксид (NO₂) е веществото, което основно се образува и може да причини възпаление и увреждане на дихателните пътища. Има данни и от животни, предполагащи завишена податливост на

инфекции на дихателните пътища при експозиция на ниски нива на NO₂. По време на лечението с азотен оксид концентрацията на NO₂ трябва да е < 0.5 ppm в обхвата на дозата азотен оксид < 20 ppm. Ако в някакъв момент концентрацията на NO₂ надвиши 1 ppm, дозата азотен оксид трябва незабавно да се намали. Вж. точка 4.2 за информация за проследяването за NO₂.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма адекватни данни от използването на азотен оксид при бременни жени. Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Не е известно дали азотният оксид се отделя в кърмата.

INOMax не трябва да се използва по време на бременност или кърмене.

Няма проведени изследвания относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Внезапното спиране на прилагането на азотен оксид за инхалиране може да причини ребаунд реакция; намалена оксигенация и увеличено централно налягане и последващо намаляване на системното кръвно налягане. Ребаунд реакцията е най-често срещания страничен ефект при клиничната употреба на INOMax. Ребаунд може да се наблюдава както в ранен, така и в късен етап от терапията.

В едно клинично изпитание (NINOS) експерименталните групи са сходни по отношение на появата и тежестта на интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив от четвърта степен, перивентрикуларна левкомалация, мозъчен инсулт, гърчове, налагащи терапия с антиконвулсанти, белодробен или стомашно-чревен кръвоизлив.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу представя нежелани реакции (НЛР), които са докладвани при използването на INOMax или от изпитването GINGRI на 212 новородени или от постмаркетинговия опит при новородени (<1-месечна възраст). При показаните категории честота се използва следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз-вестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^a	-	Метхемоглобинемия ^a	-	-	-
Сърдечни нарушения	-	-	-	-	-	Брадикардия ^b (след рязко прекратяване на лечението)

Съдови нарушения	-	Хипотония ^{а, б, г}	-	-	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ателектаза ^а	-	-	-	Хипоксия ^{б, г} Диспнея ^в , Дискомфорт ^в в гръдната област, сухота в гърлото
Нарушения на нервната система	-	-				Главоболие ^в Замаяност ^в

а: Установени от клиничното изпитване

б: Установени от постмаркетингов опит

в: Установени от постмаркетингов опит, получени от медицински персонал след случайна експозиция.

г. Данни от постмаркетингово проследяване на безопасността, ефекти свързани с внезапно спиране на лекарствения продукт и/или проблеми с доставящата система. След внезапно спиране на терапията с инхалиран азотен оксид са описани бързи ребаунд-реакции, например засилена пулмонална вазоконстрикция и хипоксия, водещи до внезапен сърдечно-съдов колапс.

Описание на отделни нежелани реакции

Терапията с инхалиран азотен оксид може да причини повишаване на метхемоглобина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. То позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение

V

4.9 Предозиране

Предозирането на INOmax ще се прояви в повишаване на метхемоглобина и NO₂. Повишеният NO₂ може да причини акутно белодробно увреждане. Засилването на метхемоглобинемията намалява възможността за пренос на кислород в кръвообращението. В клиничните изпитвания нива на NO₂ над 3 ppm или нива на метхемоглобина над 7% се третирали чрез намаляване на дозата или прекратяване на прилагането на INOmax.

Метхемоглобинемия, която не отзвучава след намаляване или прекратяване на терапията, може да се третира с интравенозен витамин С, интравенозно метиленово синьо или преливане на кръв в зависимост от клиничната ситуация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код R07AX01.

Азотният оксид е съединение, произвеждано от много клетки на тялото. Той отпуска гладката мускулатура на съдовете, свързвайки се с хемовия остатък на цитозолната гуанилатциклаза и по този начин активира гуанилатциклазата и повишава вътреклетъчните нива на цикличния

гуанозин 3',5'-монофосфат, което води до вазодилатация. Когато се вдиша, азотният оксид предизвиква селективна пулмонална вазодилатация.

INOmax, изглежда, увеличава парциалното налягане на артериалния кислород (PaO_2), като разширява пулмонарните съдове в по-добре вентилираните области на белия дроб, преразпределяйки пулмонарния кръвен поток от областите на дроба с ниско съотношение вентилация/перфузия (V/Q) към зоните с нормално съотношение.

Персистиращата пулмонална хипертония на новороденото (PPHN) се появява като първичен дефект в развитието или като състояние, вторично на други заболявания, например синдром на аспирация на мекониума (MAS), пневмония, сепсис, хиалино-мембранна болест, вродена диафрагмална херния (CDH) и пулмонална хипоплазия. При тези състояния пулмоналната съдова резистентност (PVR) е висока, което води до хипоксемия, в резултат на дясно-левия шънт на кръвта през отворен дуктус артериозус и форамен овале. При новородени с PPHN, INOmax може да подобри оксигенирането (показано чрез съществено увеличение на PaO_2).

Ефективността на INOmax е изследвана при новородени на или близо до термина, с хипоксична респираторна недостатъчност с различна етиология.

В проучването NINOS 235 новородени с хипоксична респираторна недостатъчност са рандомизирани да получават 100% O_2 с ($n=114$) или без ($n=121$) азотен оксид, повечето с първоначална концентрация от 20 ppm и възможно най-бързо преминаване към по-ниски дози със медианна продължителност на експозицията 40 часа. Целта на това двойно сляпо, рандомизирано и контролирано с плацебо проучване е да се определи дали вдишаният азотен оксид ще намали появата на смъртни случаи и/или началото на екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO). Новородените с непълна реакция на 20 ppm са оценени за реакция на 80 ppm азотен оксид или контролен газ. Сборната поява на летален изход и/или начало на ECMO (проспективно дефинирана първична крайна точка) демонстрира съществено предимство за подложената на терапия с азотен оксид група (46% срещу 64%, $p=0,006$). Данните освен това показват липса на допълнителна полза от по-високата доза азотен оксид. Нежеланите събития сборно се появяват с еднаква честота и в двете групи. Последващите изследвания при възраст 18–24 месеца дават сходни резултати при двете групи по отношение на психичната, моторната, аудиологичната и неврологичната оценка.

В проучването CINRGI 186 новородени на или около термина с хипоксична респираторна недостатъчност и без хипоплазия на белия дроб са рандомизирани, да получават или INOmax ($n=97$), или азот (плацебо; $n=89$) с първоначална доза от 20 ppm, намалявана до 5 ppm за 4 до 24 часа със медианна продължителност на експозиция 44 часа. Проспективно дефинираната първична крайна точка е получаването на ECMO. Значимо по-малко новородени в групата с INOmax имат нужда от ECMO в сравнение с контролната група (31% срещу 57%, $p<0,001$). Групата с INOmax има значимо по-добра оксигенация, измерена чрез PaO_2 , OI , и алвеоларно-артериален градиент ($p<0,001$ за всички параметри). От 97 пациенти, третиран с INOmax, 2(2%) са оттеглени от изследването заради нива на метхемоглобин по-високи от 4%. Честотата и броят на нежеланите събития са подобни при двете групи в изследването.

При пациенти, подлагащи се на сърдечна операция, често се наблюдава повишаване на пулмо-артериалното налягане, дължащо се на пулмонална вазоконстрикция. Вдишвания азотен оксид е показан за селективно редуциране на пулмонарно васкуларното съпротивление и намаляване на повишеното пулмо-артериално налягане. Това може да повиши дясно-камерната фракция на изтласкване. Тези ефекти от своя страна водят до подобро кръвообръщение и оксигенация в белодробното кръвообръщение.

В проучването INOT27, 795 недоносени бебета (гестационна възраст под 29 седмици) с хипоксична респираторна недостатъчност са рандомизирани, за да получават INOmax (n=395) в доза от 5ppm, или азот (плацебо n=400), с начало първите 24 часа от живота им и продължителност най-малко 7 дни, но не повече от 21 дни. Първоначалният резултат, на комбинирания основен критерий за оценка на ефективността за смърт или BPD при гестационна възраст 36 седмици, не се различава значимо при двете групи, дори с коригиране на гестационната възраст като ковариат ($p = 0.40$), или с тегло при раждане като ковариат ($p = 0.41$). Общата поява на интравентрикуларен кръвоизлив е 114 (28.9%) при третираните с iNO, в сравнение с 91 (22.9%) при контролната група новородени. Общия брой смъртни случаи в 36-та седмица е малко по-висока в iNO групата; 53/395 (13.4%) в сравнение с контролната група 42/397 (10.6%). Проучването INOT25, изследващо ефектите на iNO при хипоксични недоносени, не показва подобрене при живите без BPD. Разлика в случаите на ИВК или смърт обаче не се наблюдава в това проучване. Проучването BALLRI, което също изследва ефектите на iNO при новородени, но със стартиращо лечение с INO на седмия ден, и с доза от 20 ppm, открива значително повишение броя на живите новородени без BPD в 36-та гестационна седмица, 121 (45% срещу 95(35.4%) $p < 0.028$. Никакви повишени странични ефекти не са отбелязани в това проучване.

Азотният оксид химически реагира с кислорода и образува азотен диоксид.

Азотният оксид има свободен електрон, който прави молекулата реактивна. В биологичната тъкан азотният оксид може да образува пероксинитрит със супероксид (O_2^-) – нестабилно съединение, което може да причини увреждане на тъканите чрез последващи оксиредукционни реакции. Освен това азотният оксид има афинитет към металопротеините и може да реагира със SH-групи в протеинообразуващи нитрозилни съединения. Клиничната значимост на химическата реактивност на азотния оксид в тъканите е неизвестна. Изследванията показват, че азотният оксид води до пулмонарни фармакодинамични ефекти дори при толкова ниска концентрация във въздушните пътища като 1 ppm.

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с INOmax при всички подгрупи на педиатричната популация с персистираща пулмонална хипертония и други сърдечни заболявания с белодробен произход. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на азотния оксид е изучавана при възрастни. Азотният оксид се абсорбира системно след вдишването. По-голямата част от него преминава през пулмонарното капилярно легло, където се свързва с хемоглобина, който е 60% до 100% наситен с кислород. При това ниво на кислородно насищане азотният оксид се свързва предимно с оксигемоглобина като се образуват метхемоглобин и нитрат. При ниска наситеност с кислород азотният оксид може да се свърже с дезоксигемоглобина, като се образува неустойчив нитросилхемоглобин, който се превръща в азотни оксид и метхемоглобин при съприкосновение с кислорода. В респираторната система азотният оксид може да се свърже с кислорода и водата и да образува съответно азотен диоксид и нитрит, които взаимодействат с оксигемоглобина като се образуват метхемоглобин и нитрит. Следователно крайните продукти на азотния оксид, които навлизат в циркулацията, са предимно метхемоглобин и нитрат.

Диспозицията към метхемоглобин е изследвана като функция на времето и концентрацията на експозиция на азотен оксид при новородени с дихателна недостатъчност. Концентрацията на метхемоглобина се увеличава през първите 8 часа от експозицията на азотен оксид. Средните нива на метхемоглобина остават под 1% в плацебо групата и в групите с 5 ppm и 20 ppm INOmax, но достигат приблизително 5% в групата с 80 ppm INOmax. Нива на метхемоглобин >

7% се достигат само при пациенти, получаващи 80 ppm, които съставляват 35% от групата. Средната продължителност за достигане на пикови стойности на метхемоглобин е 10 ± 9 (стандартно отклонение) часа (медиана 8 часа) при тези 13 пациента, но един пациент не надхвърля 7% до 40 часа.

Нитратът е идентифициран като преобладаващия метаболит на азотния оксид, екскретиран с урината, представляващ > 70% от вдишаната доза азотен оксид. Нитратът се отделя от плазмата през бъбреците със скорост, доближаваща се до скоростта на гломерулната филтрация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания се наблюдават ефекти само при нива на експозиция, за които се счита, че превишават в достатъчна степен максимално допустимата експозиция при хора, което предполага малка връзка с клиничната употреба.

Острата токсичност е свързана с аноксия в резултат на повишени нива на метхемоглобин.

Азотният оксид е генотоксичен при някои системи за тестване. Няма данни за канцерогенен ефект при експозиции при инхалиране до препоръчителната доза (20 ppm) при плъхове за 20 часа на ден за период до две години. По-високи експозиции не са проучвани.

Не са проведени проучвания за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Азот

6.2 Несъвместимости

При наличието на кислород NO бързо образува NO₂ (вж. точка 4.5).

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте бутилките за газ на закрито, в добре проветрени помещения, или на открито, във проветриви навеси, където са предпазени от дъжд и пряка слънчева светлина.

Пазете бутилките за газ от удар, падане, оксидиране и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

Съхранение в болничната аптека

Бутилките за газ трябва да се съхраняват в проветриво, чисто и заключено помещение за съхраняване единствено на медицински газове. В това помещение трябва да се отдели специално място за съхраняването на газовите бутилки с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Бутилките за газ трябва да се постави на оборудвано място с подходящ материал, за да се поддържа във вертикално положение.

Транспортиране на бутилките за газ

Бутилките за газ трябва да се транспортират с подходящ материал, за да се пазят от рискове от удар и падане.

По време на транспортирането на пациенти, третирани с INOmax, между болници и в самата болница бутилките за газ трябва да бъдат закрепени и фиксирани, така че да са във вертикално положение и да се избегне риска от падане или ненавременна промяна на дозата. Специално внимание трябва да се обръща на затягането на регулатора на налягането, за да се избегнат рисковете от инцидентни повреди.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Видове опаковки:

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за употреба и работа с INOmax

Когато свързвате бутилката за газ със системата за доставка, винаги се уверявайте, че концентрацията в бутилката е същата, за каквата е конфигурирана системата.

За да се избегнат инциденти, следните инструкции трябва задължително да се спазват:

- доброто състояние на материалите трябва да се проверява преди употреба;
- газовите бутилки трябва да се закрепват, за да се избегне ненавременно падане;
- вентилът трябва да бъде отворен докрай по време на употреба, но не трябва да се отваря рязко;
- дефектен вентил не трябва да се използва или поправя, а трябва да бъде върнат на дистрибутора/производителя
- газова бутилка, чийто вентил не е предпазен от капачка, не бива да се използва;
- трябва да се използва специална връзка с 30 mm нарез, която е създадена за медицинска употреба, съответстваща на ISO 5145, и регулатор на налягането, който пропуска налягане поне равно на 1,5 от максималното работно налягане (155 бара) на газовата бутилка;
- регулаторът на налягането трябва да се изчисти от сместа от азот-азотен оксид преди всяка употреба, за да се изключи вдишването на азотен диоксид;
- регулаторът на налягането не бива да се затяга с клещи, защото съществува рискът от скъсване на уплътнителя.

Цялото оборудване, включително съединители, тръби и вериги, използвани в доставката на азотен оксид трябва да са направени от материали, съвместими с газа. От гледна точка на корозия системата за доставка може да се раздели на две зони: 1) От клапата на газовата бутилка до овлажнителя (сух газ) и 2) От овлажнителя до изхода (влажен газ, който може да съдържа NO₂). Тестовите показват, че сухите смеси с азотен оксид могат да се използват с повечето материали. Но наличието на азотен диоксид и влага създава агресивна атмосфера. От металните материали за конструкция се препоръчва само неръждаема стомана. Тествани полимери, каквито могат да се използват в системи за прилагане на азотен оксид, включват полиетилен (ПЕ) и полипропилен (ПП). Не трябва да се използват бутилова гума, полиамид и полиуретан. Политрифлуорохлоретилен, хексафлуоропропен-винилиденев кополимер и политетрафлуоретилен са използвани широко заедно с чист азотен оксид и други корозивни газове. Според оценката им те са толкова инертни, че не е необходимо тестване.

Забранено е инсталирането на система тръбопроводи за азотен оксид със станцията на газовите бутилки, фиксираната мрежа и крайните агрегати.

Като правило не е необходимо продухване на излишния газ, качеството на въздуха в работна среда следва да се взема предвид и да се проследяват концентрациите на NO или NO₂/NO_x да не превишават национални гранични стойности на експозиция. Случайното излагане на болничен персонал на INOmax се свързва с нежелани реакции.(виж точка 4.8).

Бутилки, оборудвани със стандартна ръкохватка на вентила, не могат да бъдат използвани със системата за доставка INOmax DSIR.

Инструкция за боравене с празните газови бутилки

Когато газовата бутилка е празна, тя не трябва да се изхвърля. Празните газови бутилки ще бъдат събрани от доставчика.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 1 август 2001 г.

Дата на последно подновяване: 1 юни 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Linde France
Zone Industrielle de Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: “Кратка характеристика на продукта”, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди да се въведе новото показание на продукта във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба следва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че при въвеждането на новото указание, всички медицински специалисти, за които се предполага, че ще използват и/или предписват INOmax като част от лечението на пери- и постоперативна пулмонална хипертония в резултат на сърдечна операция при възрастни и деца, са снабдени с обучителен пакет.

Образователният пакет трябва да включва следното:

- Кратка характеристика на продукта и листовка за пациента за INOmax;
- Образователен материал за медицински специалисти.

Образователният материал трябва да включва информация относно следните ключови елементи:

- Рискът от ребаунд ефект и какви предпазни мерки трябва да се вземат при прекъсване на лечението
- Рискът при внезапно спиране на терапията с INOmax в случай на критична повреда на системата за доставка и как да го предотвратим
- Проследяване на нивото на метхемоглобин
- Проследяване на образуването на NO₂
- Потенциалният риск от кървене и нарушения в хемостазата
- Потенциалните рискове при комбинирана употреба с други вазодилататори, които действат по cGMP или cAMP

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка за газ от 2 литра

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOm_{ax} 400 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен
Азотен оксид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Азотен оксид (NO) 400 ppm mol/mol.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа, също така, азот.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Медицински газ, сгъстен

Двулитрова газова бутилка, напълнена при налягане от 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при 15°C.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ендотрахеопулмонално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Уверете се, че родителя или настойника е прочел и разбира показанията и предпазните мерки, описани в листовката, преди азотният оксид да се приложи на бебето му.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте газовите бутилки във вертикално положение в проветриви помещения.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Не изхвърляйте употребените газови бутилки. Всички празни газови бутилки трябва да се върнат на доставчика за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включва информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка за газ от 10 литра

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOm_{ax} 400 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен
Азотен оксид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Азотен оксид (NO) 400 ppm mol/mol.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа, също така, азот.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Медицински газ, сгъстен

Десетлитрова газова бутилка, напълнена при налягане от 155 бара, осигурява 1535 литра газ под налягане 1 бар при 15°C.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ендотрахеопулмонарно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Уверете се, че родителя или настойника е прочел и разбира индикациите и предпазните мерки, описани в листовката, преди азотният оксид да се приложи на бебето му.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте газовите бутилки във вертикално положение в проветриви помещения.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Не изхвърляйте употребените газови бутилки. Всички празни газови бутилки трябва да се върнат на доставчика за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включва информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Двулитрова газова бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOMax 800 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен
Азотен оксид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Азотен оксид (NO) 800 ppm mol/mol.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа, също така, азот.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Медицински газ, сгъстен

Двулитрова газова бутилка, напълнена при налягане от 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при 15°C.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ендотрахеопулмонарно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Уверете се, че родителя или настойника е прочел и разбира индикациите и предпазните мерки, описани в листовката, преди азотният оксид да се приложи на бебето му.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте газовите бутилки във вертикално положение в проветриви помещения.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Не изхвърляйте употребените газови бутилки. Всички празни газови бутилки трябва да се върнат на доставчика за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включва информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Десетлитрова газова бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INOMax 800 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен
Азотен оксид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Азотен оксид (NO) 800 ppm mol/mol.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа, също така, азот.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Медицински газ, сгъстен

Десетлитрова газова бутилка, напълнена при налягане от 155 бара, осигурява 1535 литра газ под налягане 1 бар при 15°C.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ендотрахеопулмонарно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Уверете се, че родителя или настойника е прочел и разбира индикациите и предпазните мерки, описани в листовката, преди азотният оксид да се приложи на бебето му.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане.

Съхранявайте газовите бутилки във вертикално положение в проветриви помещения.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага, източници на топлина или възпламеняване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Не изхвърляйте употребените газови бутилки. Всички празни газови бутилки трябва да се върнат на доставчика за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/194/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включва информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

INOmax 400 ppm mol/mol медицински газ, сгъстен Азотен оксид (Nitric oxide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява INOmax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди започване на лечение с INOmax
3. Как се прилага INOmax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INOmax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INOmax и за какво се използва

INOmax съдържа азотен оксид, газ, който се използва за лечение на:

- новородени с белодробна недостатъчност, свързана с високо кръвно налягане в белите дробове – състояние, известно като хипоксична респираторна недостатъчност. Когато се вдиша, тази газова смес може да подобри притока на кръв през белите дробове, което способства за увеличаване на количеството кислород, обогатяващ кръвта на Вашето бебе.
- Новородени бебета, бебета, деца, юноши от 0 – 17 години и възрастни с високо кръвно налягане в белите дробове, свързано със сърдечна операция. Тази газова смес може да подобри функцията на сърцето и да увеличи притока на кръв през белите дробове, което може да помогне за увеличаване на количеството кислород, което достига до кръвта.

2. Какво трябва да знаете, преди започване на лечение с INOmax

Не използвайте INOmax

ако Вие (като пациент) или Вашето дете (като пациент) сте алергични (свръхчувствителни) към азотен оксид или към някоя от останалите съставки на INOmax. (виж точка 6 „Допълнителна информация”, където е предоставен пълен списък на съставките);

ако са Ви информирали, че Вие (като пациент), или детето Ви (като пациент), имате нарушена циркулация в сърцето.

Предупреждения и предпазни мерки

Инхалираният азотен оксид не е винаги ефикасен, така че други терапии може да са необходими за Вас или Вашето дете.

Инхалираният азотен оксид може да повлияе на способността на кръвта да пренася кислород. Това следва да се проследява с проби от кръвта и при необходимост, дозата на инхалирания азотен оксид трябва да се намали.

Азотният оксид реагира с кислорода, образувайки азотен диоксид, който може да причини дразнене в дихателните пътища. Вашият лекар или лекарят на Вашето дете ще контролира азотния оксид и в случай на повишени стойности INOmax терапията ще бъде коригирана или намалена, според съответната необходимост.

Инхалираният азотен оксид може да има слабо влияние върху Вашите или тромбоцитите на детето Ви (компоненти, подпомагащи съсирването на кръвта) и е необходимо да се обърне внимание на всякакво кървене и хематоми. Ако забележите каквито и да било признаци или симптоми на кървене, трябва да уведомите директно лекаря си.

Не е документиран ефекта от инхалиран азотен оксид върху новородени с малформация, при която диафрагмата не е изцяло завършена, така наречената „вродена диафрагмална херния“.

При новородени с определени специални малформации на сърцето, каквито лекарите наричат „вродени сърдечни дефекти“, инхалирания азотен оксид може да причини влошаване на кръвообръщението.

Има съобщения за случаи на задържане на течност в белите дробове при пациенти със заболяване, дължащо се на запушена или стеснена вена в белите дробове. Ако Вие (като пациент) или Вашето дете (като пациент) получите задух или затруднено дишане, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца

INOmax не трябва да се използва при недоносени бебета под 34 гестационна седмица.

Други лекарства и INOmax

Лекарят ще реши кога да подложи Вас или детето Ви на терапия с INOmax и други лекарства и внимателно ще следи лечението.

Моля, уведомете лекаря си, ако Вие (като пациент) или детето Ви (като пациент) приемате или сте приемали/използвали наскоро някакви други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта.

Някои лекарства могат да повлияят върху способността на кръвта да пренася кислорода. Тези включват прилокаин (локален анестетик, използван за облекчаване на болката при малки болезнени манипулации като зашиване, и малки хирургични или диагностични процедури) или глицерил тринитрат (използван за лечение на гръдна болка). Вашият лекар ще се погрижи да провери дали кръвта може да пренася достатъчно кислород когато приемате тези лекарства.

Бременност и кърмене

INOmax не се препоръчва за употреба по време на бременност и кърмене. Уведомете лекаря си преди лечение с INOmax, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или кърмите.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Неприложимо

INОmax съдържа азот.

3. Как да приемате INОmax

Вашият лекар ще реши каква е правилната доза INОmax и ще прилага INОmax във Вашите или на детето Ви бели дробове чрез система, създадена за подаване на този газ. Тя ще гарантира, че се подава правилното количество азотен оксид чрез разреждане на INОmax със смес кислород/въздух непосредствено преди да Ви се приложи.

За Вашата или на детето Ви безопасност системата за приложение на INОmax е снабдена с устройства за непрекъснато измерване на количествата азотен оксид, кислород и азотен диоксид (съединение, формиращо се при смесване на азотен оксид и кислород), които навлизат в белите дробове.

Вашият лекар ще реши колко дълго Вие или Вашето дете трябва да бъдете лекувани с INОmax. INОmax се прилага в дози от 10 до 20 ppm, (максимална доза 20 ppm при деца и 40 ppm при възрастни) части на милион от газа, който Вие или Вашето дете инхалирате. Търси се най-ниската ефективна доза. При новородени деца с белодробна недостатъчност, свързана с повишено кръвно налягане в белите дробове, обикновено е необходима терапия за около 4 дни. При деца и възрастни с повишено кръвно налягане в белите дробове, вследствие на сърдечна операция, INОmax обикновено се прилага за 24-48 часа. Но все пак терапията с INОmax може да продължи и по-дълго.

Ако Вие или Вашето дете получите повече INОmax от необходимото

Прекалено много инхалиран азотен оксид може да повлияе на способността на кръвта да пренася кислород. Това ще се проследява с кръвни проби и ако е необходимо, дозата на INОmax ще бъде намалена, и може да се обмисли прилагането на лекарства като витамин С, метиленово синьо, или евентуално кръвопреливане, с цел да се подобри способността на кръвта да пренася кислород.

Ако сте спрели употребата на INОmax

Терапията с INОmax не трябва да се спира внезапно. Известно е, че ниско кръвно налягане или рикошетно повишаване налягането в дробовите може да се появи, ако терапията с INОmax се спре рязко, без първо да се намали дозата.

В края на лечението лекарят бавно ще намали количеството на INОmax, което се прилага на Вас или Вашето дете, така че циркулацията в белите дробове да може да се приспособи към кислород/въздух без INОmax. По този начин може да отнеме ден или два преди Вие или Вашето дете да приключи терапията с INОmax.

Ако имате други въпроси за използването на това лекарство, питайте лекаря си.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да причинява нежелани реакции, макар че не всеки ги получава. Лекарят ще изследва внимателно Вас или Вашето дете за всички странични ефекти.

Нежелани реакции от INОmax терапията, които се наблюдават много често (засягат повече от 1 на всеки 10 потребители), включват:

- Намален брой тромбоцити.

Нежелани реакции, които се наблюдават често (засягат повече от 1 на 100 потребители) във връзка с лечението с INOmax, включват:

- Ниско кръвно налягане, липса на въздух в части от белия дроб или колапс на белия дроб.

Нежелани реакции, които може да се наблюдават, но не често (засягат между 1 на 100 и 1 на 1 000 потребители) са:

- увеличен метхемоглобин, което намалява капацитета за пренос на кислород.

Нежелани реакции, които може да се наблюдават, но честотата им не е известна (честотата не може да бъде оценена от наличните данни) са:

Брадикардия (ниска сърдечна честота) или твърде ниско ниво на кислород в кръвта (кислородна десатурация/хипоксемия) поради рязко прекратяване на терапията

- Главоболие, замайване, сухота в гърлото или недостиг на въздух след случайно замърсяване на въздуха в помещението с азотен оксид (например теч от оборудването или газовата бутилка).

Трябва незабавно да уведомите персонала, ако усетите главоболие докато сте в непосредствена близост до детето Ви, получаващо INOmax терапия.

Ако някой от тези странични ефекти стане сериозен или ако забележите някакви странични ефекти, които не са отбелязани в тази листовка, дори след като Вие или Вашето дете бъде изписано от болницата, моля, кажете на лекаря си.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате INOmax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, указан върху етикета. Срокът на годност изтича на последния ден от посочения месец.

INOmax терапия следва да се използва и изпълнява единствено от болничен персонал

- Бутилките с INOmax трябва да се съхраняват в стабилно положение, за да се избегне падане и съответно потенциално причиняване на вреда.
- INOmax трябва да се използва и прилага само от персонал, специално обучен в употребата и манипулациите с INOmax.

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане. Съхранението се наблюдава от специалистите в болницата. Газовите бутилки трябва да се съхраняват в проветриви стаи или навеси, където да са предпазени от дъжд и пряка слънчева светлина.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага и източници на топлина и възпламеняване.

Съхранение в болничната аптека

Газовите бутилки трябва да се съхраняват в проветриво, чисто и заключено помещение за съхраняване единствено на медицински газове. В това помещение трябва да се отдели специално място за съхраняването на газовите бутилки с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Газовата бутилка трябва да се постави на оборудвано място с подходящ материал, за да се поддържа във вертикално положение.

Когато газовата бутилка е празна, не я изхвърляйте. Празните газови бутилки ще бъдат събрани от доставчика.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INOmax

Активното вещество в INOmax е азотен оксид 400 ppm mol/mol . Двулитрова газова бутилка, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Десетлитрова газова бутилка, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 1535 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Другата съставка е азот.

Как изглежда INOmax и какво съдържа опаковката

Медицински газ, сгъстен.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

INOmax се предлага в алуминиеви бутилки за газ от 2 литра и 10 десет литра.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
Linde Healthcare AB

Rättarvägen 3
169 68 Solna
Швеция

Производител

Linde France
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Lietuva

Linde Gas UAB
Didlaukio g. 69
LT - 08300 Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija.lt@linde.com

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Швеция
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Belgique/Belgien
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Česká republika

Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
CZ - 198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info.cz@linde.com

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H - 1097 Budapest
Tel.: +36 30 349 2237
tunde.bencze@linde.com

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
DK - 2750 Ballerup
Tlf.: +45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Malta

Linde Medicale S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Deutschland

Linde GmbH
Seitnerstraße 70
D - 82049 Pullach
Tel: +49 89 31001 0
medgas@linde.com

Nederland

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL - 5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen

EE - 11415 Tallinn
Tel: +372 650 4500
linde.ee@linde.com

Ελλάδα

ΛINTE ΕΛΛΑΣ MON EΠE
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: +30 211-1045500-510
healthcare.gr@linde.com

España

Linde Gas España, S.A.U.
Camino de Liria, s/n
E - 46530 Puzol (Valencia)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
lindehealthcare.spain@linde.com

France

Linde France - Activité médicale - Linde
Healthcare
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
F - 78440 Porcheville
Tél: +33 810 421 000
infotherapies@linde.com

Hrvatska

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Ireland

BOC Ltd.
Forge, 43 Church Street West
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK
Tel: 0800 917 4024
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@linde.com

Italia

Linde MedicaLe S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

N - 0409 Oslo
Tlf. +47 81559095
healthcare.no@linde.com

Österreich

Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@linde.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
PL - 31-864 Krakow
Tel.: +48 (65) 511 89 30
dzialania.niepozadane.pl@linde.com

Portugal

Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P - 1800-217 Lisboa
Tel: + 351 218 310 420
linde.portugal@linde.com

România

Linde Gaz România SRL
Str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
+421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

Oy Linde Gas Ab
Itsehallintokuja 6
FI - 02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
hctilau.s.fi@linde.com

Κύπρος

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
CY - Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. +357-22482330
info.cy@linde.com

Sverige

Linde Gas AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: + 46 8 7311800
healthcare.se@linde.com

Latvija

Linde Gas SIA
Katrīnas iela 5
Rīga, LV-1045
Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

INOmax 800 ppm mol/mol Медицински газ, сгъстен Nitric oxide (Азотен оксид)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някоя от нежеланите лекарствени реакции свържете се с Вашия лекар. Това включва всички възможни, нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява INOmax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди започване на лечение с INOmax
3. Как се прилага INOmax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INOmax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА INOmax И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

INOmax съдържа азотен оксид, газ, който се използва за лечение на:

- новородени с белодробна недостатъчност, свързана с високо кръвно налягане в белите дробове – състояние, известно като хипоксична респираторна недостатъчност. Когато се вдиша, тази газова смес може да подобри притока на кръв през белите дробове, което способства за увеличаване на количеството кислород, обогатяващ кръвта на Вашето бебе.
- Новородени бебета, бебета, деца, юноши от 0 – 17 години и възрастни с високо кръвно налягане в белите дробове, свързано със сърдечна операция. Тази газова смес може да подобри функцията на сърцето и да увеличи притока на кръв през белите дробове, което може да помогне за увеличаване количеството кислород, обогатяващ кръвта.

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С INOmax

Не използвайте INOmax

- Ако Вие (като пациент) или Вашето дете (като пациент) сте алергични (свръхчувствителни) към азотен оксид или към някоя от останалите съставки на INOmax (виж точка 6 „Допълнителна информация”, където е предоставен пълен списък на съставките).
- Ако са Ви информирали, че Вие (като пациент), или детето Ви (като пациент), имате нарушена циркулация в сърцето.

Предупреждения и предпазни мерки

Инхалираният азотен оксид не е винаги ефикасен, така че други терапии може да са необходими за Вас или Вашето дете.

Инхалираният азотен оксид може да повлияе на способността на кръвта да пренася кислород. Това следва да се проследява с проби от кръвта и при необходимост, дозата на инхалирания азотен оксид трябва да се намали.

Азотният оксид реагира с кислорода, образувайки азотен диоксид, който може да причини дразнене в дихателните пътища. Вашият лекар или лекарят на Вашето дете ще контролира азотния оксид и в случай на повишени стойности INOmax терапията ще бъде коригирана или намалена, според съответната необходимост.

Инхалираният азотен оксид може да има слабо влияние върху Вашите или на детето Ви тромбоцити (компоненти, подпомагащи съсирването на кръвта) и е необходимо да се обърне внимание на всякакво кървене и хематоми. Ако забележите каквито и да било признаци или симптоми на кървене, трябва да уведомите директно лекаря си.

Не е документиран ефекта от инхалиран азотен оксид върху новородени с малформация, при която диафрагмата не е изцяло завършена, така наречената „вродена диафрагмална херния“.

При новородени с определени специални малформации на сърцето, каквито лекарите наричат „вродени сърдечни дефекти“, инхалирания азотен оксид може да причини влошаване на кръвообръщението.

Има съобщения за случаи на задържане на течност в белите дробове при пациенти със заболяване, дължащо се на запушена или стеснена вена в белите дробове. Ако Вие (като пациент) или Вашето дете (като пациент) получите задух или затруднено дишане, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца

INOmax не трябва да се използва при недоносени бебета под 34 гестационна седмица.

Други лекарства и INOmax

Лекарят ще реши кога да подложи Вас или детето Ви на терапия с INOmax и други лекарства и внимателно ще следи лечението.

Моля, уведомете лекаря си, ако Вие (като пациент) или детето Ви (като пациент) приемате или сте приемали/използвали наскоро някакви други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта.

Някои лекарства могат да повлияят върху способността на кръвта да пренася кислорода. Тези включват прилокаин (локален анестетик, използван за облекчаване на болката при малки болезнени манипулации като зашиване, и малки хирургични или диагностични процедури) или глицерил тринитрат (използван за лечение на гръдна болка). Вашият лекар ще се погрижи да провери дали кръвта може да пренася достатъчно кислород когато приемате тези лекарства.

Бременност и кърмене

INOmax не се препоръчва за употреба по време на бременност и кърмене. Уведомете лекаря си преди лечение с INOmax, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или кърмите.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Неприложимо.

INОmax съдържа азот

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ INОmax

Вашият лекар ще реши каква е правилната доза INОmax и ще прилага INОmax във Вашите или на детето Ви бели дробове чрез система, създадена за подаване на този газ. Тя ще гарантира, че се подава правилното количество азотен оксид чрез разреждане на INОmax със смес кислород/въздух непосредствено преди да Ви се приложи.

За Вашата или на детето Ви безопасност системата за приложение на INОmax е снабдена с устройства за непрекъснато измерване на количествата азотен оксид, кислород и азотен диоксид (съединение, формиращо се при смесване на азотен оксид и кислород), които навлизат в белите дробове.

Вашият лекар ще реши колко дълго Вие или Вашето дете трябва да бъдете лекувани с INОmax. INОmax се прилага в дози от 10 до 20 ppm, (максимална доза 20 ppm при деца и 40 ppm при възрастни) части на милион от газа, който Вие или Вашето дете инхалирате. Търси се най-ниската ефективна доза. При новородени деца с белодробна недостатъчност, свързана с повишено кръвно налягане в белите дробове, обикновено е необходима терапия за около 4 дни. При деца и възрастни с повишено кръвно налягане в белите дробове, вследствие на сърдечна операция, INОmax обикновено се прилага за 24-48 часа. Но все пак терапията с INОmax може да продължи и по-дълго.

Ако Вие или Вашето дете получите повече INОmax от необходимото:

Прекалено много инхалиран азотен оксид може да повлияе на способността на кръвта да пренася кислород. Това ще се проследява с кръвни проби и ако е необходимо, дозата на INОmax ще бъде намалена, и може да се обмисли прилагането на лекарства като витамин С, метиленово синьо, или евентуално кръвопреливане, с цел да се подобри способността на кръвта да пренася кислород.

Ако сте спрели употребата на INОmax

Терапията с INОmax не трябва да се спира внезапно. Известно е, че ниско кръвно налягане или рикошетно повишаване налягането в дробовите може да се появи, ако терапията с INОmax се спре рязко, без първо да се намали дозата.

В края на лечението лекарят бавно ще намали количеството на INОmax, което се прилага на Вас или Вашето дете, така че циркулацията в белите дробове да може да се приспособи към кислород/въздух без INОmax. По този начин може да отнеме ден или два преди Вие или Вашето дете да приключи терапията с INОmax.

Ако имате други въпроси за използването на това лекарство, питайте лекаря си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Като всички лекарства, това лекарство може да причинява нежелани реакции, макар че не всеки ги получава. Лекарят ще изследва внимателно Вас или Вашето дете за всички странични ефекти.

Нежелани реакции от INОmax терапията, които се наблюдават много често (засягат повече от 1 на всеки 10 потребители), включват:

Намален брой тромбоцити

Нежелани реакции, които се наблюдават често (засягат повече от 1 на всеки 100 потребители) във връзка с INOmax терапията включват:

- Ниско кръвно налягане, ателекатичен или колабирал бял дроб.

Нежелани реакции, които може да се наблюдават не често (засягат между 1 на всеки 100 и 1 на всеки 1000 потребители) са:

- Брадикардия (ниска сърдечна честота) или твърде ниско ниво на кислород в кръвта (кислородна десатурация/хипоксемия) поради рязко прекратяване на терапията.
- Главоболие, замаяност, сухота в гърлото или недостиг на въздух след случайна експозиция на въздуха на околната среда на азотен оксид (например течове от оборудване или газова бутилка).

Трябва незабавно да уведомите персонала, ако усетите главоболие докато сте в непосредствена близост до детето Ви, получаващо INOmax терапия.

Ако някой от тези странични ефекти стане сериозен или ако забележите някакви странични ефекти, които не са отбелязани в тази листовка, дори след като Вие или Вашето дете бъде изписано от болницата, моля, кажете на лекаря си.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в Приложение V.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ INOmax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, указан върху етикета. Срокът на годност изтича на последния ден от посочения месец.

INOmax терапия следва да се използва и изпълнява единствено от болничен персонал

- Бутилките с INOmax трябва да се съхраняват в стабилно положение, за да се избегне падане и съответно потенциално причиняване на вреда.
- INOmax трябва да се използва и прилага само от персонал, специално обучен в употребата и манипулациите с INOmax.

Трябва да се спазват всички изисквания относно боравенето със съдове под налягане. Съхранението се наблюдава от специалистите в болницата. Газовите бутилки трябва да се съхраняват в проветриви стаи или навеси, където са предпазени от дъжд и пряка слънчева светлина.

Пазете газовите бутилки от удар, падане, оксидиращи и запалими материали, влага и източници на топлина и възпламеняване.

Съхранение в болничната аптека

Газовите бутилки трябва да се съхраняват в проветриво, чисто и заключено помещение за съхраняване единствено на медицински газове. В това помещение трябва да се отдели специално място за съхраняването на газовите бутилки с азотен оксид.

Съхранение в болничното отделение

Газовата бутилка трябва да се постави на оборудвано място с подходящ материал, за да се поддържа във вертикално положение.

Когато газовата бутилка е празна, не я изхвърляйте. Празните газови бутилки ще бъдат събрани от доставчика.

6. СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа INOmax

Активното вещество в INOmax е азотен оксид 800 ppm mol/mol . Двулитрова газова бутилка, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 307 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Десетлитрова газова бутилка, напълнена под налягане 155 бара, осигурява 1535 литра газ под налягане 1 бар при температура 15°C.

Другата съставка е азот.

Как изглежда INOmax и какво съдържа опаковката

Медицински газ, сгъстен.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 2 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и стандартна ръкохватка на вентила.

Алуминиева бутилка за газ от 10 литра (идентификация със синьо-зелено рамо и бяло тяло), напълнена под налягане 155 бара, снабдена с вентил за положително налягане (остатъчно) от неръждаема стомана със специфична изходна връзка и ръкохватка на вентила, оборудвана с INOmeter устройство.

INOmax се предлага в алуминиеви бутилки за газ от 2 литра и 10 десет литра.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Linde Healthcare AB

Rättarvägen 3

169 68 Solna

Швеция

Производител

Linde France
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Швеция
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Česká republika

Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
CZ - 198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info.cz@linde.com

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
DK - 2750 Ballerup
Tlf.: + 45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Deutschland

Linde GmbH
Seitnerstraße 70
D - 82049 Pullach
Tel: +49 89 31001 0
medgas@linde.com

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn

Lietuva

Linde Gas UAB
Didlaukio g. 69
LT - 08300 Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija.lt@linde.com

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Borsbeeksebrug 34
B - 2600 Antwerpen
Belgique/Belgien
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H - 1097 Budapest
Tel.: +36 30 349 2237
tunde.bencze@linde.com

Malta

Linde Medicale S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Nederland

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL - 5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen
N - 0409 Oslo

Tel: +372 650 4500
linde.ee@linde.com

Ελλάδα

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
EL – 19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: +30 211-1045500-510
healthcare.gr@linde.com

España

Linde Gas España, S.A.U.
Camino de Liria, s/n
E - 46530 Puzol (Valencia)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
lindehealthcare.spain@linde.com

France

Linde France - Activité médicale - Linde
Healthcare
Z.I. Limay-Porcheville
3 avenue Ozanne
F - 78440 Porcheville
Tél: +33 810 421 000
infotherapies@linde.com

Hrvatska

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Ireland

BOC Ltd.
Forge, 43 Church Street West
Woking, Surrey, GU21 6HT - UK
Tel: 0800 917 4024
ukcsc@inotharapy.co.uk

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@linde.com

Italia

Linde Medica S.r.L
Via Guido Rossa 3
I - 20004 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Κύπρος

Tlf. +47 81559095
healthcare.no@linde.com

Österreich

Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@linde.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
PL - 31-864 Krakow
Tel.: +48 (65) 511 89 30
dzialania.niepozadane.pl@linde.com

Portugal

Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P - 1800-217 Lisboa
Tel: + 351 218 310 420
linde.portugal@linde.com

România

Linde Gaz România SRL
Str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
+421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

Oy Linde Gas Ab
Itsehallintokuja 6
FI - 02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
hctilau.fi@linde.com

Sverige

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
CY - Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. +357-22482330
info.cy@linde.com

Linde Gas AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
Tel: + 46 8 7311800
healthcare.se@linde.com

Latvija

Linde Gas SIA
Katrīnas iela 5
Rīga, LV-1045
Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.