

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOMax 400 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 400 ppm mol/mol.

Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INOMax, σε συνδυασμό με αναπνευστική υποστήριξη και άλλες κατάλληλες δραστικές ουσίες, ενδείκνυται:

- για τη θεραπεία νεογνών κύησης ≥ 34 εβδομάδων, με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με κλινικές ή ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, προκειμένου να βελτιωθεί η οξυγόνωση και να μειωθεί η ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO).
- στο πλαίσιο της θεραπείας της περιεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής πνευμονικής υπέρτασης σε ενήλικες και νεογνά, βρέφη και νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών, σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, με σκοπό την εκλεκτική μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και της οξυγόνωσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN)

Η συνταγογράφηση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό, έμπειρο στην εντατική θεραπεία νεογνών. Η συνταγογράφηση θα πρέπει να περιορίζεται στις μονάδες νεογνών που έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη χρήση του συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Το INOMax θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σύμφωνα με συνταγή νεογνολόγου.

Το INOMax θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη στα οποία έχει τοποθετηθεί αναπνευστήρας και αναμένεται να χρειαστούν υποστήριξη για > 24 ώρες. Το INOMax θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η αναπνευστική υποστήριξη έχει βελτιστοποιηθεί. Εδώ συμπεριλαμβάνεται βελτιστοποίηση του αναπνεόμενου όγκου/των πιέσεων και των εφεδρειών του πνεύμονα (επιφανειακά δραστικός, αερισμός υψηλής συχνότητας, καθώς και θετική και τελεοεκπνευστική πίεση).

Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά

Η συνταγογράφηση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό, έμπειρο στην καρδιοθωρακική αναισθησία και την εντατική θεραπεία. Η συνταγογράφηση θα πρέπει να περιορίζεται στις καρδιοθωρακικές μονάδες που έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη χρήση

συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Το INOmax πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σύμφωνα με συνταγή αναισθησιολόγου ή ιατρού εντατικής θεραπείας.

■ Δοσολογία

Επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN)

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του INOmax είναι 20 ppm και η δόση αυτή δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Στις βασικές κλινικές δοκιμές, η αρχική δόση έναρξης ήταν 20 ppm. Αρχίζοντας όσο το δυνατό πιο νωρίς και εντός των 4-24 ωρών της θεραπείας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, με την προϋπόθεση ότι η αρτηριακή οξυγόνωση θα είναι επαρκής και σε αυτή τη χαμηλότερη δόση. Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να διατηρείται στα 5 ppm, ωστόσο παρουσιαστεί βελτίωση στην οξυγόνωση του νεογνού τέτοια ώστε το FiO_2 (το κλάσμα του εισπνεόμενου αέρα) να είναι $< 0,60$.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως και 96 ώρες ή ωστόσο ο υποκείμενος αποκορεσμός του οξυγόνου αποκατασταθεί και το νεογνό είναι πλέον έτοιμο για τη διακοπή της θεραπείας με INOmax. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μεταβλητή, αλλά, τυπικά, διαρκεί λιγότερο από τέσσερις ημέρες. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στο εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ανατρέξτε στην ενότητα 4.4.

Διακοπή

Απόπειρες διακοπής του INOmax θα πρέπει να επιχειρηθούν αφού η αναπνευστική υποστήριξη μειωθεί σημαντικά ή έπειτα από 96 ώρες θεραπείας. Όταν ληφθεί η απόφαση της διακοπής της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 1 ppm επί 30 λεπτά έως μία ώρα. Εάν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INOmax σε δόση 1 ppm δεν παρατηρηθεί αλλαγή στην οξυγόνωση, το FiO_2 θα πρέπει να αυξηθεί κατά 10 %, η χορήγηση του INOmax θα πρέπει να διακοπεί και το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ενδείξεις υποξαιμίας. Εάν προκύψει μείωση της οξυγόνωσης μεγαλύτερη από 20 %, η θεραπεία με INOmax θα πρέπει να επανέλθει στα 5 ppm, ενώ η διακοπή της θεραπείας με INOmax θα πρέπει να επανεξεταστεί μετά την παρέλευση 12 έως 24 ωρών. Βρέφη στα οποία δεν μπορεί να διακοπεί το INOmax, μέσα σε 4 ημέρες θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε προσεχτικό διαγνωστικό έλεγχο για άλλες ασθένειες.

Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά

Το INOmax θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η συντηρητική υποστήριξη έχει βελτιστοποιηθεί. Στις κλινικές δοκιμές, το INOmax χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα τυπικά θεραπευτικά σχήματα σε περιεγχειρητικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων ινóτροπων και αγγειοδραστικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το INOmax θα πρέπει να χορηγείται υπό στενή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της οξυγόνωσης.

Νεογνά, βρέφη και νήπια, παιδιά και έφηβοι ηλικίας 0-17 ετών:

Η αρχική δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι 10 ppm (μέρη ανά εκατομμύριο) εισπνεόμενου αερίου. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 20 ppm, εάν η χαμηλότερη δόση δεν παρέχει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, η οποία θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, εφόσον η πνευμονική αρτηριακή πίεση και η συστηματική αρτηριακή οξυγόνωση παραμένουν επαρκείς σε αυτήν τη χαμηλότερη δόση.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συνιστώμενη δόση στο ηλικιακό εύρος 12-17 ετών είναι περιορισμένα.

Ενήλικες:

Η αρχική δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι 20 ppm (μέρη ανά εκατομμύριο) εισπνεόμενου αερίου. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 40 ppm, εάν η χαμηλότερη δόση δεν παρέχει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, η οποία θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, εφόσον η πνευμονική αρτηριακή πίεση και η συστηματική αρτηριακή οξυγόνωση παραμένουν επαρκείς σε αυτήν τη χαμηλότερη δόση.

Η δράση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι ταχεία. Μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και βελτίωση της οξυγόνωσης παρατηρείται εντός 5-20 λεπτών. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απόκρισης, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί μετά από τουλάχιστον 10 λεπτά.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εάν δεν προκύψουν ευεργετικά φυσιολογικά αποτελέσματα έπειτα από 30 λεπτά θεραπείας.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε στιγμή κατά την περιεγχειρητική περίοδο για μείωση της πνευμονικής πίεσης. Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία συχνά ξεκινούσε πριν από το διαχωρισμό από τη συσκευή Cardio Pulmonary Bypass. Το εισπνεόμενο NO χορηγήθηκε για χρονικό διάστημα έως 7 ημερών σε περιεγχειρητικό περιβάλλον, ωστόσο το συνηθέστερο διάστημα θεραπείας είναι 24 - 48 ώρες.

Διακοπή

Οι απόπειρες διακοπής του INOmax θα πρέπει να ξεκινήσουν μόλις σταθεροποιηθούν οι αιμοδυναμικές παράμετροι, σε συνδυασμό με διακοπή της αναπνευστικής και της ινότροπης υποστήριξης. Η διακοπή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο 1 ppm για 30 λεπτά υπό στενή παρακολούθηση της συστηματικής και κεντρικής πίεσης και, στη συνέχεια, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση.

Απόπειρες διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνονται τουλάχιστον κάθε 12 ώρες, όταν ο ασθενής είναι σταθερός και λαμβάνει χαμηλή δόση INOmax.

Η υπερβολικά γρήγορη διακοπή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενέχει τον κίνδυνο νέας αύξησης της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης με επακόλουθη κυκλοφορική αστάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει ακόμη αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INOmax σε πρόωρα βρέφη διάρκειας κύησης κάτω των 34 εβδομάδων. Τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην ενότητα 5.1 ωστόσο δεν είναι δυνατή η σύσταση ή η εκτίμηση δοσολογίας.

Μέθοδος Χορήγησης

Για ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Το μονοξείδιο του αζώτου χορηγείται στον ασθενή μέσω μηχανικού αερισμού μετά από αραίωση με μίγμα οξυγόνου/αέρα, με τη χρήση εγκεκριμένου (με σήμανση CE) συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά την εγκατάσταση, βεβαιωθείτε ότι η ρύθμιση της συσκευής είναι σύμφωνη με τη συγκέντρωση του κυλίνδρου αερίων.

Το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να παρέχει μία σταθερή εισπνεόμενη συγκέντρωση INOmax ασχέτως αναπνευστήρα. Με έναν αναπνευστήρα νεογνού συνεχούς ροής, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την έγχυση χαμηλής ροής INOmax στο αναπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα. Ο νεογνικός αερισμός διαλείπουσας ροής ενδέχεται να σχετίζεται με αιχμές στη συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου. Το σύστημα χορήγησης του μονοξειδίου του αζώτου για τον αερισμό διαλείπουσας ροής θα πρέπει να είναι επαρκές, προς αποφυγή αιχμών στη συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου.

Η εισπνεόμενη συγκέντρωση INOmax θα πρέπει να μετράται συνεχώς στο αναπνευστικό σκέλος του κυκλώματος, κοντά στον ασθενή. Η συγκέντρωση του διοξειδίου του αζώτου (NO₂) και του FiO₂ θα πρέπει επίσης να μετράται στο ίδιο σημείο, με τη χρήση βαθμονομημένου και εγκεκριμένου εξοπλισμού παρακολούθησης (με σήμανση CE). Για την ασφάλεια των ασθενών, θα πρέπει να ορίζονται οι κατάλληλες τιμές συναγερμού για το INOmax (± 2 ppm της συνταγογραφηθείσας δόσης), NO₂ (1 ppm) και FiO₂ ($\pm 0,05$). Η πίεση του κυλίνδρου αερίου του INOmax θα πρέπει να εμφανίζεται έτσι ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη αντικατάσταση της φιάλης αερίων, χωρίς τη συνακόλουθη απώλεια της θεραπείας, ενώ θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι εφεδρικοί κύλινδροι αερίων, για την έγκαιρη αντικατάσταση. Η θεραπεία με INOmax θα πρέπει να είναι διαθέσιμη και για μη αυτόματο αερισμό σε περιπτώσεις αναρρόφησης, μεταφοράς ασθενών και αναζωογόνησης.

Στην περίπτωση βλάβης του συστήματος ή βλάβης της εξόδου ισχύος (πρίζα), θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμη εφεδρική μπαταρία και αποθεματικό σύστημα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Η

παροχή ρεύματος του εξοπλισμού παρακολούθησης θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργία της συσκευής χορήγησης.

Το άνω όριο έκθεσης (μέση έκθεση) στο μονοξείδιο του αζώτου για το προσωπικό, όπως καθορίζεται από την εργατική νομοθεσία, είναι 25 ppm επί 8 ώρες (30 mg/m³) στις περισσότερες χώρες, ενώ το αντίστοιχο όριο για το NO₂ είναι 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Εκπαίδευση στη χορήγηση

Τα βασικά σημεία τα οποία θα πρέπει να καλύπτονται κατά την εκπαίδευση νοσοκομειακού προσωπικού είναι τα ακόλουθα:

Σωστή εγκατάσταση και συνδέσεις

- Συνδέσεις στον κύλινδρο αερίων και στο αναπνευστικό κύκλωμα του ασθενή.

Λειτουργία

- Προκαταρκτικός έλεγχος (μια σειρά βημάτων που απαιτείται να λάβει χώρα πριν από την εφαρμογή, σε κάθε ασθενή, ώστε να εξασφαλιστεί ότι το σύστημα λειτουργεί ομαλά και έχει εκκενωθεί από NO₂)
- Ρύθμιση της συσκευής για τη χορήγηση της σωστής συγκέντρωσης μονοξειδίου του αζώτου
- Ρύθμιση των μόνιτορ παρακολούθησης NO, NO₂ και O₂ σε σχέση με τις ανώτερες και κατώτερες τιμές συναγερμού
- Χρησιμοποίηση του χειροκίνητου εφεδρικού συστήματος χορήγησης
- Διαδικασίες για τη σωστή αλλαγή των κυλίνδρων αερίων και για την εκκένωση του συστήματος
- Συναγερμοί εντοπισμού βλάβης
- Βαθμονόμηση των μόνιτορ παρακολούθησης NO, NO₂ και O₂
- Έλεγχος απόδοσης του συστήματος σε μηνιαία βάση

Παρακολούθηση του σχηματισμού μετααιμοσφαιρίνης (MetHb)

Τα νεογνά και τα βρέφη είναι γνωστό ότι έχουν μειωμένη δραστικότητα MetHb ρεδουκτάσης σε σχέση με τους ενήλικες. Το επίπεδο της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να μετράται μέσα σε μία ώρα από την έναρξη της θεραπείας με INOmax, με τη χρήση αναλυτή που να μπορεί να διακρίνει με ασφάλεια την αιμοσφαιρίνη από την μετααιμοσφαιρίνη. Εάν η δόση του INOmax είναι > 2,5 %, η δόση θα πρέπει να μειώνεται και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αναγωγικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως το κυανό του μεθυλαινίου. Παρόλο που η σημαντική αύξηση των επιπέδων της μετααιμοσφαιρίνης -εάν το πρώτο επίπεδο είναι χαμηλό- είναι ασυνήθιστη, είναι σάφρον οι μετρήσεις της μετααιμοσφαιρίνης να επαναλαμβάνονται κάθε μία με δύο ημέρες.

Στους ενήλικες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, τα επίπεδα της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να μετρώνται εντός μίας ώρας από την έναρξη της θεραπείας με το INOmax. Εάν το κλάσμα μετααιμοσφαιρίνης αυξηθεί σε σημείο στο οποίο ενδέχεται να τεθεί σε κίνδυνο η χορήγηση επαρκούς ποσότητας οξυγόνου, η δόση του INOmax θα πρέπει να μειώνεται και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αναγωγικών παραγόντων, όπως κυανού του μεθυλαινίου.

Παρακολούθηση του σχηματισμού διοξειδίου του αζώτου (NO₂)

Αμέσως πριν από την εφαρμογή, σε κάθε ασθενή, θα πρέπει να προβαίνετε στην κατάλληλη διαδικασία ώστε το σύστημα να εκκενώνεται από NO₂. Η συγκέντρωση του NO₂ θα πρέπει να διατηρείται στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα και πάντοτε < 0,5 ppm. Εάν το NO₂ είναι > 0,5 ppm, το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να αξιολογείται για τυχόν δυσλειτουργία, ο αναλυτής του NO₂ θα πρέπει να επαναβαθμονομείται και, εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του INOmax ή/και του FiO₂. Εάν υπάρξει αιφνίδια αλλαγή στη συγκέντρωση του INOmax, το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να αξιολογείται για τυχόν δυσλειτουργία και ο αναλυτής θα πρέπει να επαναβαθμονομείται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Νεογνά τα οποία είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν καρδιαγγειακή διαφυγή της ροής του αίματος από δεξιά στα αριστερά, ή από αριστερά προς τα δεξιά σε σημαντικό βαθμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεπαρκής απόκριση

Αν 4-6 ώρες έπειτα από την έναρξη χορήγησης INOmax, η κλινική απόκριση κριθεί ανεπαρκής, θα πρέπει να εξεταστούν τα ακόλουθα.

Όσον αφορά ασθενείς που θα παραπεμφθούν σε άλλο νοσοκομείο, προς αποφυγή επιδείνωσης της κατάστασής τους λόγω απότομης διακοπής του INOmax, θα πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου κατά τη μεταφορά. Το ενδεχόμενο εφαρμογής δραστικής παρέμβασης, όπως η εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης (ECMO) όπου αυτή είναι εφικτή, θα πρέπει να εξετάζεται βάσει της συνεχούς επιδείνωσης ή αποτυχίας βελτίωσης, όπως ορίζουν τα κριτήρια, βάσει των κατά περίπτωση συνθηκών.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Σε κλινικές δοκιμές, η αποτελεσματικότητα της χρήσης εισπνεόμενου NO σε ασθενείς με Συγγενή Διαφραγματοκήλη δεν έχει καταδειχθεί.

Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια σε περίπτωση διαφυγής του αίματος από τα αριστερά προς τα δεξιά. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε ανεπιθύμητη πνευμονική αγγειοδιαστολή, η οποία προκαλείται από το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου και οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της ήδη υπάρχουσας πνευμονικής υπεραιμάτωσης. Συνεπώς, είναι πιθανό να προκληθεί πρόσθια ή οπίσθια ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, πριν τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου, συνιστάται να διεξάγεται καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας ή ηχοκαρδιογραφική εξέταση της κεντρικής αιμοδυναμικής. Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με σύνθετα καρδιακά ελαττώματα όπου η υψηλή πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση της κυκλοφορίας.

Επίσης, το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και υψηλή αρχική πνευμονική τριχοειδική πίεση (PCWP), καθώς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. πνευμονικό οίδημα).

Διακοπή της θεραπείας

Η δόση του INOmax δεν θα πρέπει να διακόπτεται αιφνίδια, καθώς κάτι τέτοιο ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (PAP) ή/και μείωση της οξυγόνωσης του αίματος (PaO₂). Μείωση της οξυγόνωσης και αύξηση της PAP ενδέχεται επίσης να προκύψει σε παιδιά τα οποία δεν έχουν εμφανή απόκριση στο INOmax. Η διακοπή των εισπνοών μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Στους ασθενείς που μεταφέρονται σε άλλες εγκαταστάσεις για επιπλέον θεραπεία και οι οποίοι χρειάζεται να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, θα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες ενέργειες ώστε να εξασφαλιστεί η συνεχής παροχή εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου κατά τη διάρκεια της μεταφοράς. Ο ιατρός θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε αποθεματικό σύστημα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου, στο κρεβάτι του ασθενούς.

Σχηματισμός μεταιμοσφαιρίνης

Ένα μεγάλο μέρος του μονοξειδίου του αζώτου για εισπνοή απορροφάται από τον οργανισμό. Τα τελικά προϊόντα του μονοξειδίου του αζώτου που εισέρχονται στην κυκλοφορία του οργανισμού είναι κυρίως η μεταιμοσφαιρίνη και τα νιτρικά. Οι συγκεντρώσεις της μεταιμοσφαιρίνης στο αίμα θα πρέπει να μετρώνται (βλέπε ενότητα 4.2).

Σχηματισμός NO₂

Το NO₂ σχηματίζεται ταχύτατα σε αέρια μίγματα που περιέχουν μονοξείδιο του αζώτου και O₂, και κατά συνέπεια το μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή του αεραγωγού και βλάβη. Αν η συγκέντρωση του NO₂ υπερβεί τα 0,5 ppm, η δόση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να μειωθεί.

Επιδράσεις στα αιμοπετάλια

Δοκιμές σε ζώα έχουν καταδείξει ότι το NO ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με τη διαδικασία της αιμόστασης, καταλήγοντας σε αύξηση του χρόνου αιμορραγίας. Τα στοιχεία που προέκυψαν από δοκιμές σε ενήλικους ανθρώπους είναι αντικρουόμενα και, από τις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές σε νεογνά που υποφέρουν από υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια, δεν διαπιστώθηκε αύξηση στις αιμορραγικές επιπλοκές σε νεογνά πλήρους και σχεδόν πλήρους κήσεως.

Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της αιμόστασης και μέτρηση του χρόνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INOmax για διάστημα άνω των 24 ωρών σε ασθενείς με λειτουργικές ή ποσοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, χαμηλά επίπεδα παράγοντα πήξης ή υπό αντιπηκτική αγωγή. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά απειλητικού για τη ζωή πνευμονικού οιδήματος όταν χορηγείται μονοξείδιο του αζώτου σε ασθενείς με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Συνεπώς, η πιθανότητα φλεβοαποφρακτικής νόσου θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος μετά τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Εάν επιβεβαιωθεί, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικές σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υποξικής αναπνευστικής ανεπάρκειας βάσει των διαθέσιμων δεδομένων. Ενδεχομένως να έχουν προσθετική δράση σε συνδυασμό με το INOmax, με κίνδυνο ανάπτυξης μετααιμοσφαιριναιμίας, οι ενώσεις δότη του μονοξειδίου του αζώτου, οι οποίες περιέχουν νιτροπρωσσικό νάτριο και νιτρογλυκερίνη. Το INOmax έχει χορηγηθεί με τολαζολίνη, ντοπαμίνη, ντοβουταμίνη, στεροειδή, επιφανειακά δραστικές ουσίες και αερισμό υψηλής συχνότητας.

Η συνδυαστική χρήση με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (π.χ. σιλντεναφίλη) δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν αθροιστική δράση στην κεντρική κυκλοφορία, την πνευμονική αρτηριακή πίεση και την απόδοση της δεξιάς κοιλίας. Ο συνδυασμός του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες που δρουν μέσω των συστημάτων cGMP ή cAMP πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Εάν κάποια φάρμακα, που έχουν γνωστή τάση αύξησης των συγκεντρώσεων της μετααιμοσφαιρίνης, χορηγηθούν συγχρόνως με το μονοξείδιο του αζώτου (π.χ. νιτρικά αλκάλια και σουλφοναμίδια), υφίσταται αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού μετααιμοσφαιρίνης. Για το λόγο αυτόν, οι ουσίες που είναι γνωστό πως αυξάνουν τα επίπεδα της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου. Η πριλοκαΐνη, είτε χορηγείται από το στόμα, παρεντερικώς ή τοπικά μπορεί να προκαλέσει μεθαιμοσφαιριναιμία. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν το INOmax χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πριλοκαΐνη.

Παρουσία οξυγόνου, το μονοξείδιο του αζώτου οξειδώνεται ταχέως σε παράγωγα τα οποία είναι τοξικά για το βρογχικό επιθήλιο και την κυψελο-τριχοειδή μεμβράνη. Το διοξείδιο του αζώτου (NO₂) είναι η κύρια ένωση που σχηματίζεται και ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή του αεραγωγού και βλάβη. Υπάρχουν επίσης δεδομένα από μελέτες σε ζώα που υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα NO₂ συνοδεύεται από αυξημένη ευαισθησία στη λοίμωξη του αεραγωγού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μονοξείδιο του αζώτου, η συγκέντρωση του NO₂ θα πρέπει να είναι < 0,5 ppm στην κλίμακα δοσολογίας μονοξειδίου του αζώτου < 20 ppm. Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή η συγκέντρωση του NO₂ υπερβεί το 1 ppm, η δόση του νιτρικού οξέως θα πρέπει να μειωθεί αμέσως. Για πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση του NO₂, ανατρέξτε στην ενότητα 4.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του μονοξειδίου του αζώτου στις γυναίκες κατά την κύηση. Ο δυνητικός κίνδυνος στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός

Δεν είναι γνωστό εάν το μονοξείδιο του αζώτου εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα

Το INOmax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν είναι σχετικό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Η αιφνίδια αναστολή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει αντιδράσεις επανάκαμψης: μείωση της οξυγόνωσης και αύξηση της κεντρικής πίεσης και κατεπέκταση μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η αντίδραση επανάκαμψης είναι η πιο διαδεδομένη δυσμενής αντίδραση που σχετίζεται με τη χρήση του INOmax. Η αντίδραση μπορεί να εμφανιστεί νωρίς ή αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε μία ορισμένη κλινική μελέτη (NINOS), οι ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες, αναφορικά με την επίπτωση και τη σοβαρότητα ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αιμορραγίας Κατηγορίας IV, περικοιλιακής λευκομαλακίας, εγκεφαλικού εμφράγματος, κρίσεων οι οποίες απαιτούν αντισπασμωδική θεραπεία, πνευμονικής αιμορραγίας ή γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση του INOmax είτε από τη δοκιμή CINGRI σε 212 νεογνά είτε από την εμφάνιση σε νεογνά (ηλικίας <1 μήνα) μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στις κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιείται η ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθιστες ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), Άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθιστες	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Άγνωστες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπενία ^a	-	Μεταιμοσφαιριναιμία ^a	-	-	-
Καρδιακές διαταραχές	-	-	-	-	-	Βραδυκαρδία ^β (έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας)

Αγγειακές διαταραχές	-	Υπόταση ^{α, β, δ}	-	-	-	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	-	Ατελεκτασία ^α	-	-	-	Υποξία ^{β δ} Δύσπνοια ^γ Δυσφορία στο στήθος ^γ Ξηρότητα του φάρυγγα ^γ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	-	-	-	-	-	Πονοκέφαλος ^γ Ζάλη ^γ

α: Προσδιορίστηκαν από την κλινική δοκιμή

β: Προσδιορίστηκαν από εμφάνιση μετά από κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

γ: Προσδιορίστηκαν από εμφάνιση μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, εμφανίστηκαν σε προσωπικό του τομέα της υγείας έπειτα από ακούσια έκθεση.

δ.Μετά από κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, δεδομένα PMSS, ενέργειες που σχετίζονται με απότομη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και σφάλματα τα οποία σχετίζονται με το σύστημα χορήγησης. Περιγράφησαν ραγδαίες αντιδράσεις επανάκαμψης, όπως είναι η έντονη πνευμονική αγγειοσύσπαση και υποξία έπειτα από αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με εισπνόμενο μονοξειδίο του αζώτου, που επισπεύδουν την καρδιαγγειακή κατάρρευση.

Περιγραφή επιλεγμένων δυσμενών αντιδράσεων

Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να προκαλέσει αύξηση της μεταίμοσφαιρίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερβολική δόση του INOmax θα εκδηλωθεί με αύξηση των συγκεντρώσεων της μεταίμοσφαιρίνης και του NO₂. Το αυξημένο NO₂ ενδέχεται να προκαλεί οξεία βλάβη στους πνεύμονες. Οι αυξήσεις της μεταίμοσφαιριναιμίας μειώνουν τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του οργανισμού. Στις κλινικές μελέτες, τα επίπεδα NO₂ > 3 ppm ή τα επίπεδα μεταίμοσφαιρίνης > 7 % αντιμετωπίζονταν με μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του INOmax.

Εάν η μεταίμοσφαιριναιμία δεν εξαλειφθεί μετά από τη μείωση ή διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο, μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C, ενδοφλέβια χορήγηση κυανού του μεθυλενίου ή μετάγγιση αίματος, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος- Κωδικός ATC R07 AX01.

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι μία ένωση που παράγεται από πολλά κύτταρα του οργανισμού. Χαλαρώνει το λείο μυ των αγγείων, συνδεδεμένο με το τμήμα αίμης της κυτοσολικής γουανιλικής κυκλάσης, που ενεργοποιεί τη γουανιλική κυκλάση και αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της 3,5-μονοφωσφορικής κυκλικής γουανωσίνης, η οποία δημιουργεί αγγειοδιάταση. Όταν εισπνέεται, το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιάταση. Το INOmax φαίνεται να αυξάνει τη μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου (PaO_2), δημιουργώντας διάταση των πνευμονικών αγγείων σε καλύτερα αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, ανακατανέμοντας τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων από τις περιοχές του πνεύμονα που παρουσιάζουν χαμηλούς λόγους αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) προς τις περιοχές που εμφανίζουν φυσιολογικούς λόγους.

Η επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN) προκύπτει ως πρωτογενής ασθένεια ή ως δευτεροπαθής κατάσταση άλλων ασθενειών όπως είναι το σύνδρομο αναρρόφησης μηκωνίου (MAS), η πνευμονία, η σπυλαιμία, η νόσος της υαλοειδούς μεμβράνης, συγγενής διαφραγματοκήλη (CDH) και η πνευμονική υποπλασία. Στις καταστάσεις αυτές, η πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) είναι υψηλή και οδηγεί σε υποξαιμία, δευτεροπαθή της διαφυγής του αίματος από αριστερά προς τα δεξιά, διαμέσου του προδήλου αρτηριακού πόρου και του ωοειδούς τρήματος. Στα νεογνά που πάσχουν από PPHN, το INOmax βελτιώνει την οξυγόνωση (όπως καταδεικνύεται από τις σημαντικές αυξήσεις στο PaO_2).

Η αποτελεσματικότητα του INOmax έχει ερευνηθεί σε νεογνά τελειόμηνης και σχεδόν τελειόμηνης κύησης με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα διαφόρων αιτιολογιών.

Στη δοκιμή NINOS, 235 νεογνά με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100 % O_2 με ($n=114$) ή δίχως ($n=121$) μονοξείδιο του αζώτου, τα περισσότερα με μια αρχική συγκέντρωση 20 ppm και στα πλαίσια μιας προσπάθειας ελάττωσης των δόσεων το δυνατόν περισσότερο με μέση διάρκεια έκθεσης τις 40 ώρες. Στόχος αυτής της διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με placebo, δοκιμής ήταν να καθορίσει αν το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα μείωνε τα περιστατικά θανάτου ή/και την έναρξη εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO). Τα νεογνά με μικρότερη από πλήρη ανταπόκριση στα 20 ppm αξιολογήθηκαν για απόκριση στα 80 ppm μονοξειδίου του αζώτου ή αερίου ελέγχου. Τα περιστατικά θανάτου ή/και έναρξης ECMO (το προοπτικά ορισμένο αρχικό τελικό σημείο), συνδυαστικά, κατέδειξαν ένα σημαντικό πλεονέκτημα για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε το μονοξείδιο του αζώτου ((46 % έναντι 64 %, $p=0,006$). Τα δεδομένα υποδεικνύουν έλλειψη πρόσθετου οφέλους για την υψηλότερη δόση μονοξειδίου του αζώτου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν παρόμοιες συχνότητας και για τις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα εξετάσεων παρακολούθησης σε ηλικία 18-24 μηνών, αναφορικά με τις νοητικές, κινητικές, ακοολογικές, και νευρολογικές αξιολογήσεις, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη δοκιμή CINRGI, 186 νεογνά τελειόμηνης και σχεδόν τελειόμηνης κύησης με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και άνευ πνευμονικής υποπλασίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε INOmax ($n=97$) είτε αέριο άζωτο (placebo, $n=89$) με αρχική συγκέντρωση 20 ppm, ελάττωση στα 5 ppm εντός 4-24 ωρών και μέση διάρκεια έκθεσης τις 44 ώρες. Το προοπτικά ορισμένο αρχικό τελικό σημείο ήταν η λήψη ECMO. Ο αριθμός των νεογνών της ομάδας του INOmax που χρειάστηκαν ECMO ήταν σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου (31 % έναντι 57 %, $p<0,001$). Η ομάδα του INOmax σημείωσε σημαντικά βελτιωμένη οξυγόνωση σύμφωνα με τις μετρήσεις PaO_2 , OI , και κυψελιδικής-αρτηριακής κλίσης ($p<0,001$ για όλες τις παραμέτρους). Από τους 97 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το INOmax, 2 (2 %) αποσύρθηκαν από τη μελέτη του φαρμάκου λόγω των επιπέδων μεταιμοσφαιρίνης >4 %. Η συχνότητα και ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σημειώθηκαν ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, παρατηρείται συχνά αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης λόγω πνευμονικής αγγειοσύσπασης. Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει εκλεκτικά την πνευμονική αγγειακή αντίσταση και την αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση. Συνεπώς, μπορεί να αυξηθεί το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Οι επιδράσεις αυτές οδηγούν, με τη σειρά τους, σε βελτίωση της αιματικής κυκλοφορίας και της οξυγόνωσης στην πνευμονική κυκλοφορία.

Στη δοκιμή INOT27, 795 πρόωρα βρέφη (ηλικία κύησης <29 εβδομάδες) με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε INOmax (n=395) σε δόσεις 5 ppm είτε άζωτο (εικονικό φάρμακο n=400). Η θεραπεία ξεκίνησε εντός των πρώτων 24 ωρών της ζωής τους και είχε διάρκεια τουλάχιστον 7 ημέρες, με έως 21 ημέρες το μέγιστο. Η κύρια έκβαση των συνδυασμένων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας για θάνατο ή BPD σε ηλικία κύησης 36 εβδομάδων δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων, ακόμη και με προσαρμογή για την ηλικία κύησης ως συμμεταβλητή ($p = 0,40$) ή το βάρος γέννησης ως συμμεταβλητή ($p = 0,41$). Ο συνολικός αριθμός περιστατικών εμφάνισης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ήταν 114 (28,9 %) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το iNO σε σύγκριση με 91 (22,9 %) στα νεογνά ελέγχου. Ο συνολικός αριθμός θανάτων κατά την εβδομάδα 36 ήταν ελαφρώς υψηλότερος στην ομάδα iNO, 53/395 (13,4 %), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου 42/397 (10,6 %). Η δοκιμή INOT25, στην οποία μελετήθηκαν οι επιδράσεις του iNO σε υποξικά πρόωρα νεογνά, δεν κατέδειξε βελτίωση στα ζώντα νεογνά χωρίς BPD. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης IVH ή θανάτου στην παρούσα μελέτη. Στη μελέτη BALLR1, στην οποία επίσης αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις του iNO σε πρόωρα νεογνά, αλλά η θεραπεία με iNO ξεκίνησε στις 7 ημέρες και με δόση 20 ppm, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στα ζώντα νεογνά χωρίς BPD κατά την εβδομάδα κύησης 36, 121 (45 % έναντι 95 (35,4 %) $p < 0,028$. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών στην παρούσα μελέτη.

Το μονοξειδίο του αζώτου αντιδρά χημικά με το οξυγόνο και σχηματίζει διοξείδιο του αζώτου.

Το μονοξειδίο του αζώτου διαθέτει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, το οποίο καθιστά το μόριό του δραστικό. Στον βιολογικό ιστό, το μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να σχηματίσει υπεροξυνιτρώδη με υπεροξείδιο (O_2^-), μία ασταθή ένωση η οποία ενδέχεται να δημιουργήσει ζημιές στον ιστό μέσω περαιτέρω αντιδράσεων οξειδαναγωγής. Επιπλέον, το μονοξειδίο του αζώτου παρουσιάζει συγγένεια με τις μεταλλοπρωτεΐνες και ενδέχεται επίσης να αντιδράσει με τις ομάδες των σωματοτροπινών, σχηματίζοντας παράγωγα αλάτων του μονοξειδίου που σχηματίζουν πρωτεΐνες. Η κλινική σημασία της χημικής δραστικότητας του μονοξειδίου του αζώτου στον ιστό είναι άγνωστη. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι το μονοξειδίο του αζώτου παρουσιάζει πνευμονικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις στις συγκεντρώσεις εντός του αεραγωγού μέχρι 1 ppm.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει παραιτηθεί της υποχρέωσης να υποβάλει τα αποτελέσματα των μελετών με το INOmax σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στην επίμονη πνευμονική υπέρταση και άλλη πνευμονική καρδιοπάθεια. Βλ. ενότητα 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του μονοξειδίου του αζώτου έχουν μελετηθεί σε ενήλικους. Το μονοξειδίο του αζώτου απορροφάται από τον οργανισμό μετά από την εισπνοή. Το μεγαλύτερο μέρος του διασχίζει το πνευμονικό τριχοειδές στρώμα, όπου ενώνεται με την αιμοσφαιρίνη η οποία είναι κορεσμένη σε οξυγόνο κατά 60 % έως 100 %. Σε αυτό το επίπεδο κορεσμού σε οξυγόνο, το μονοξειδίο του αζώτου ενώνεται κυρίως με την οξυγοναιμοσφαιρίνη και παράγει μετααιμοσφαιρίνη και νιτρικά. Σε χαμηλά επίπεδα κορεσμού σε οξυγόνο, το μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να ενωθεί με τη διοξυαιμοσφαιρίνη για να δημιουργήσει ένα μεταβατικό παράγωγο, την αζωτοσυλαιοσφαιρίνη, η οποία, με την έκθεση σε οξυγόνο, μετατρέπεται σε οξείδια του αζώτου και μετααιμοσφαιρίνη. Στο εσωτερικό του πνευμονικού συστήματος, το μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να ενωθεί με το οξυγόνο και να παράγει διοξείδιο του αζώτου και νιτρώδη, αντίστοιχα, τα οποία αντιδρούν με την οξυαιμοσφαιρίνη για να παράγουν μετααιμοσφαιρίνη και νιτρικά. Έτσι, τα τελικά προϊόντα του μονοξειδίου του αζώτου που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία είναι κυρίως η μετααιμοσφαιρίνη και τα νιτρικά.

Η κατάσταση της μετααιμοσφαιρίνης έχει διερευνηθεί σε συνάρτηση με το χρόνο και τη συγκέντρωση έκθεσης του μονοξειδίου του αζώτου σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι συγκεντρώσεις της μετααιμοσφαιρίνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών έκθεσης σε μονοξειδίο του αζώτου. Τα μέσα επίπεδα μετααιμοσφαιρίνης παρέμειναν κάτω από το 1 % στην ομάδα που έλαβε

placebo, καθώς και στις ομάδες που έλαβαν 5 ppm και 20 ppm INOmax, αλλά έφθασαν περίπου το 5 % στην ομάδα που έλαβε 80 ppm INOmax. Επίπεδα μετααιμοσφαιρίνης > 7 % επιτεύχθηκαν μόνον σε ασθενείς που έλαβαν 80 ppm, οι οποίοι αποτελούσαν το 35 % της ομάδας. Ο μέσος χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης τιμής της μετααιμοσφαιρίνης ήταν 10 ± 9 (SD) ώρες (διάμεση, 8 ώρες) σε αυτούς τους 13 ασθενείς, αλλά μόνον ένας ασθενής δεν υπερέβη το 7 % έως τις 40 ώρες.

Τα νιτρικά έχουν αναγνωριστεί ως ο κυριότερος μεταβολίτης του μονοξειδίου του αζώτου στα ούρα, ο οποίος αντιπροσωπεύει το > 70 % της δόσης του μονοξειδίου του αζώτου που εισπνεύσθηκε. Τα νιτρικά καθαίρονται από το πλάσμα μέσω του νεφρού, σε ρυθμούς που προσεγγίζουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η οξεία τοξικότητα σχετίζεται με ανοξία, η οποία οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων μεθαιμοσφαιρίνης.

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι γενotoξικό σε ορισμένα συστήματα ελέγχων. Δεν διαπιστώθηκαν περιπτώσεις καρκινογόνου δράσης σε επίπεδα έκθεσης μέσω εισπνοής έως τη συνιστώμενη δόση (20 ppm) σε αρουραίους για 20 ώρες ημερησίως για διάρκεια δύο ετών. Δεν έχουν διερευνηθεί υψηλότερα επίπεδα έκθεσης.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αζωτο.

6.2 Ασυμβατότητες

Παρουσία οξυγόνου, το NO σχηματίζει ταχέως NO₂ (βλέπε ενότητα 4.5).

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Πρέπει να ακολουθηθούν όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Οι κύλινδροι αερίου είναι δυνατό να αποθηκεύονται σε καλά αεριζόμενες αίθουσες ή σε εξωτερικό χώρο, σε αεριζόμενα υπόστεγα, όπου θα είναι προστατευμένοι από τη βροχή και την άμεση ηλιακή ακτινοβολία.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

Φύλαξη στο φαρμακολογικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να φυλάσσονται σε ευάερο, καθαρό και ασφαλές χώρο, μόνο για τη φύλαξη του φαρμακευτικού αερίου. Ένα μέρος του χώρου αυτού, θα πρέπει να αφιερώνεται για την αποθήκευση των κυλίνδρων αερίων του μονοξειδίου του αζώτου.

Φύλαξη στο ιατρικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να τοποθετούνται σε χώρο εξοπλισμένο με το απαραίτητο υλικό για τη διατήρησή τους σε κατακόρυφη θέση.

Μεταφορά των κυλίνδρων

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να μεταφέρονται με κατάλληλο υλικό προκειμένου να προστατεύονται από τυχόν ανατάραξη ή πτώση.

Στα πλαίσια δια-νοσοκομειακής ή ενδο-νοσοκομειακής μεταφοράς ασθενών στους οποίους χορηγείται INOmax, οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να στοιβάζονται ώστε να διατηρούνται σε κατακόρυφη θέση και να αποφεύγεται ο κίνδυνος πτώσης ή άκαιρης τροποποίησης της παροχής. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει επίσης να επιδεικνύεται στη σύνδεση του ρυθμιστή πίεσης προς αποφυγή τυχόν βλάβης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μεγέθη συσκευασιών:

Κύλινδρος αερίων 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίων 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Κύλινδρος αερίων 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο..

Κύλινδρος αερίων 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού του INOmax

Όταν συνδέετε έναν κύλινδρο INOmax στο σύστημα παροχής, να βεβαιώνετε πάντα ότι η συγκέντρωση του κυλίνδρου είναι η ίδια με τη συγκεντρωμένη για την οποία είναι ρυθμισμένο το σύστημα.

Προκειμένου να αποφευχθεί οιοδήποτε ατυχές περιστατικό, οι ακόλουθες οδηγίες θα πρέπει να τηρούνται απόλυτα.

- η καλή κατάσταση του υλικού θα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση
- οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να στοιβάζονται και να σταθεροποιούνται προκειμένου να αποφευχθεί άκαιρη πτώση τους
- η βαλβίδα, όταν χρησιμοποιείται, θα πρέπει να ανοίγεται τελείως αλλά να μην ανοίγεται βιαίως
- τυχόν ελαττωματική βαλβίδα δεν θα πρέπει ούτε να χρησιμοποιείται ούτε να επισκευάζεται. Θα πρέπει να επιστρέφεται στον διανομέα / κατασκευαστή
- κύλινδρος αερίου του οποίου η βαλβίδα δεν καλύπτεται από καπάκι ή περίβλημα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται

- θα πρέπει να χρησιμοποιείται ειδική σύνδεση, με σπείρωμα 30 mm το οποίο να έχει σχεδιαστεί για ιατρική χρήση, που να πληροί τις προδιαγραφές του ISO 5145, καθώς και ρυθμιστής πίεσης που να δέχεται πίεση ισοδύναμη με τουλάχιστον 1,5 φορά τη μέγιστη πίεση λειτουργίας (155 bar) του κυλίνδρου αερίων
- ο ρυθμιστής πίεσης θα πρέπει να καθαρίζεται με το μίγμα αζώτου-μονοξειδίου του αζώτου πριν από κάθε νέα χρήση προκειμένου να προληφθεί εισπνοή NO₂
- ο ρυθμιστής της πίεσης δεν πρέπει να συσφίγγεται με λαβίδα, καθώς εγκυμονεί ο κίνδυνος σύνθλιψης του παρεμβύσματος (gasket).

Όλος ο εξοπλισμός, συμπεριλαμβανομένων συνδέσμων, σωληνώσεων και κυκλωμάτων, που χρησιμοποιούνται στη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου πρέπει να κατασκευάζεται από υλικά συμβατά με το αέριο. Από άποψη διάβρωσης το σύστημα παροχής μπορεί να χωριστεί σε δύο ζώνες: 1) Από τη βαλβίδα του κυλίνδρου αερίων έως τη συσκευή διατήρησης υγρασίας (ξηρό αέριο) και 2) Από τη συσκευή διατήρησης υγρασίας έως την έξοδο (υγρό αέριο που μπορεί να περιέχει NO₂). Οι δοκιμασίες έχουν δείξει ότι τα μίγματα ξηρού NO είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν με τα περισσότερα υλικά. Ωστόσο, η παρουσία διοξειδίου του αζώτου και υγρασίας δημιουργούν τεταμένη ατμόσφαιρα. Από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στις μεταλλικές κατασκευές, συνιστάται μονάχα ο ανοξείδωτος χάλυβας. Στα δοκιμασμένα πολυμερή που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα συστήματα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου συμπεριλαμβάνονται το πολυαιθυλένιο (PE) και το πολυπροπυλένιο (PP). Το βουτυλικό καουτσούκ, το πολυαμίδιο, και η πολυουρεθάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Το πολυτριφθοροχλωροαιθυλένιο, το συμπολυμερές εξαφθοροπροπυλενίου-βινυλιδίνης και το πολυτετραφθοροαιθυλένιο έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς με καθαρό μονοξείδιο του αζώτου και άλλα διαβρωτικά αέρια. Θεωρήθηκαν τόσο αδρανή που δεν απαιτείτο δοκιμασία.

Η εγκατάσταση συστήματος σωληνώσεων, με σταθμό παροχής κυλίνδρων αερίων, μόνιμο δίκτυο και τερματικές μονάδες απαγορεύεται.

Γενικώς δεν υπάρχει ανάγκη επιστροφής περίσσειας αερίου, η ποιότητα του αέρα περιβάλλοντος στο χώρο εργασίας πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη και οι συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων NO ή NO₂/NO_x δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα εθνικά όρια επαγγελματικής έκθεσης. Η ακούσια έκθεση στο INOmax σε νοσοκομειακό προσωπικό έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. ενότητα 4.8).

Οι κύλινδροι που διαθέτουν τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με το σύστημα χορήγησης INOmax DSIR.

Οδηγίες Απόρριψης του Κυλίνδρου Αερίων

Όταν ο κύλινδρος αερίου αδειάσει, δεν πρέπει να απορρίπτεται. Οι κενοί κύλινδροι αερίων συλλέγονται από τον προμηθευτή.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01/08/2001
Ανανέωση της άδειας : 01/06/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOMax 800 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 800 ppm mol/mol.

Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INOMax, σε συνδυασμό με αναπνευστική υποστήριξη και άλλες κατάλληλες δραστικές ουσίες, ενδείκνυται:

- για τη θεραπεία νεογνών κύησης ≥ 34 εβδομάδων, με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με κλινικές ή ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, προκειμένου να βελτιωθεί η οξυγόνωση και να μειωθεί η ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO).
- στο πλαίσιο της θεραπείας της περιεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής πνευμονικής υπέρτασης σε ενήλικες και νεογνά, βρέφη και νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών, σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, με σκοπό την εκλεκτική μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και της οξυγόνωσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN)

Η συνταγογράφηση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό, έμπειρο στην εντατική θεραπεία νεογνών. Η συνταγογράφηση θα πρέπει να περιορίζεται στις μονάδες νεογνών που έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη χρήση του συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Το INOMax θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σύμφωνα με συνταγή νεογνολόγου.

Το INOMax θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη στα οποία έχει τοποθετηθεί αναπνευστήρας και αναμένεται να χρειαστούν υποστήριξη για > 24 ώρες. Το INOMax θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η αναπνευστική υποστήριξη έχει βελτιστοποιηθεί. Εδώ συμπεριλαμβάνεται βελτιστοποίηση του αναπνεόμενου όγκου/των πιέσεων και των εφεδρειών του πνεύμονα (επιφανειακά δραστικός, αερισμός υψηλής συχνότητας, καθώς και θετική και τελεοεκπνευστική πίεση).

Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά

Η συνταγογράφηση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό, έμπειρο στην καρδιοθωρακική αναισθησία και την εντατική θεραπεία. Η συνταγογράφηση θα πρέπει να περιορίζεται στις καρδιοθωρακικές μονάδες που έχουν εκπαιδευτεί κατάλληλα στη χρήση

συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Το INOmax πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σύμφωνα με συνταγή αναισθησιολόγου ή ιατρού εντατικής θεραπείας.

■ Δοσολογία

Επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN)

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του INOmax είναι 20 ppm και η δόση αυτή δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Στις βασικές κλινικές δοκιμές, η αρχική δόση έναρξης ήταν 20 ppm. Αρχίζοντας όσο το δυνατό πιο νωρίς και εντός των 4-24 ωρών της θεραπείας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, με την προϋπόθεση ότι η αρτηριακή οξυγόνωση θα είναι επαρκής και σε αυτή τη χαμηλότερη δόση. Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να διατηρείται στα 5 ppm, ωστόσο παρουσιαστεί βελτίωση στην οξυγόνωση του νεογνού τέτοια ώστε το FiO_2 (το κλάσμα του εισπνεόμενου αέρα) να είναι $< 0,60$.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως και 96 ώρες ή ωστόσο ο υποκείμενος αποκορεσμός του οξυγόνου αποκατασταθεί και το νεογνό είναι πλέον έτοιμο για τη διακοπή της θεραπείας με INOmax. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μεταβλητή, αλλά, τυπικά, διαρκεί λιγότερο από τέσσερις ημέρες. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στο εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ανατρέξτε στην ενότητα 4.4.

Διακοπή

Απόπειρες διακοπής του INOmax θα πρέπει να επιχειρηθούν αφού η αναπνευστική υποστήριξη μειωθεί σημαντικά ή έπειτα από 96 ώρες θεραπείας. Όταν ληφθεί η απόφαση της διακοπής της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 1 ppm επί 30 λεπτά έως μία ώρα. Εάν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INOmax σε δόση 1 ppm δεν παρατηρηθεί αλλαγή στην οξυγόνωση, το FiO_2 θα πρέπει να αυξηθεί κατά 10 %, η χορήγηση του INOmax θα πρέπει να διακοπεί και το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ενδείξεις υποξαιμίας. Εάν προκύψει μείωση της οξυγόνωσης μεγαλύτερη από 20 %, η θεραπεία με INOmax θα πρέπει να επανέλθει στα 5 ppm, ενώ η διακοπή της θεραπείας με INOmax θα πρέπει να επανεξεταστεί μετά την παρέλευση 12 έως 24 ωρών. Βρέφη στα οποία δεν μπορεί να διακοπεί το INOmax, μέσα σε 4 ημέρες θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε προσεχτικό διαγνωστικό έλεγχο για άλλες ασθένειες.

Πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά

Το INOmax θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η συντηρητική υποστήριξη έχει βελτιστοποιηθεί. Στις κλινικές δοκιμές, το INOmax χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα τυπικά θεραπευτικά σχήματα σε περιεγχειρητικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων ινóτροπων και αγγειοδραστικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το INOmax θα πρέπει να χορηγείται υπό στενή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της οξυγόνωσης.

Νεογνά, βρέφη και νήπια, παιδιά και έφηβοι ηλικίας 0-17 ετών:

Η αρχική δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι 10 ppm (μέρη ανά εκατομμύριο) εισπνεόμενου αερίου. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 20 ppm, εάν η χαμηλότερη δόση δεν παρέχει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, η οποία θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, εφόσον η πνευμονική αρτηριακή πίεση και η συστηματική αρτηριακή οξυγόνωση παραμένουν επαρκείς σε αυτήν τη χαμηλότερη δόση.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συνιστώμενη δόση στο ηλικιακό εύρος 12-17 ετών είναι περιορισμένα.

Ενήλικες:

Η αρχική δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι 20 ppm (μέρη ανά εκατομμύριο) εισπνεόμενου αερίου. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 40 ppm, εάν η χαμηλότερη δόση δεν παρέχει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, η οποία θα πρέπει να μειώνεται στα 5 ppm, εφόσον η πνευμονική αρτηριακή πίεση και η συστηματική αρτηριακή οξυγόνωση παραμένουν επαρκείς σε αυτήν τη χαμηλότερη δόση.

Η δράση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι ταχεία. Μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και βελτίωση της οξυγόνωσης παρατηρείται εντός 5-20 λεπτών. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απόκρισης, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί μετά από τουλάχιστον 10 λεπτά.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εάν δεν προκύψουν ευεργετικά φυσιολογικά αποτελέσματα έπειτα από 30 λεπτά θεραπείας.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε στιγμή κατά την περιεγχειρητική περίοδο για μείωση της πνευμονικής πίεσης. Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία συχνά ξεκινούσε πριν από το διαχωρισμό από τη συσκευή Cardio Pulmonary Bypass. Το εισπνεόμενο NO χορηγήθηκε για χρονικό διάστημα έως 7 ημερών σε περιεγχειρητικό περιβάλλον, ωστόσο το συνηθέστερο διάστημα θεραπείας είναι 24 - 48 ώρες.

Διακοπή

Οι απόπειρες διακοπής του INOmax θα πρέπει να ξεκινήσουν μόλις σταθεροποιηθούν οι αιμοδυναμικές παράμετροι, σε συνδυασμό με διακοπή της αναπνευστικής και της ινότροπης υποστήριξης. Η διακοπή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο 1 ppm για 30 λεπτά υπό στενή παρακολούθηση της συστηματικής και κεντρικής πίεσης και, στη συνέχεια, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση.

Απόπειρες διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνονται τουλάχιστον κάθε 12 ώρες, όταν ο ασθενής είναι σταθερός και λαμβάνει χαμηλή δόση INOmax.

Η υπερβολικά γρήγορη διακοπή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενέχει τον κίνδυνο νέας αύξησης της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης με επακόλουθη κυκλοφορική αστάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει ακόμη αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INOmax σε πρόωρα βρέφη διάρκειας κύησης κάτω των 34 εβδομάδων. Τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην ενότητα 5.1 ωστόσο δεν είναι δυνατή η σύσταση ή η εκτίμηση δοσολογίας.

Μέθοδος Χορήγησης

Για ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Το μονοξείδιο του αζώτου χορηγείται στον ασθενή μέσω μηχανικού αερισμού μετά από αραίωση με μίγμα οξυγόνου/αέρα, με τη χρήση εγκεκριμένου (με σήμανση CE) συστήματος χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά την εγκατάσταση, βεβαιωθείτε ότι η ρύθμιση της συσκευής είναι σύμφωνη με τη συγκέντρωση του κυλίνδρου αερίων.

Το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να παρέχει μία σταθερή εισπνεόμενη συγκέντρωση INOmax ασχέτως αναπνευστήρα. Με έναν αναπνευστήρα νεογνού συνεχούς ροής, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την έγχυση χαμηλής ροής INOmax στο αναπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα. Ο νεογνικός αερισμός διαλείπουσας ροής ενδέχεται να σχετίζεται με αιχμές στη συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου. Το σύστημα χορήγησης του μονοξειδίου του αζώτου για τον αερισμό διαλείπουσας ροής θα πρέπει να είναι επαρκές, προς αποφυγή αιχμών στη συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου.

Η εισπνεόμενη συγκέντρωση INOmax θα πρέπει να μετράται συνεχώς στο αναπνευστικό σκέλος του κυκλώματος, κοντά στον ασθενή. Η συγκέντρωση του διοξειδίου του αζώτου (NO₂) και του FiO₂ θα πρέπει επίσης να μετράται στο ίδιο σημείο, με τη χρήση βαθμονομημένου και εγκεκριμένου εξοπλισμού παρακολούθησης (με σήμανση CE). Για την ασφάλεια των ασθενών, θα πρέπει να ορίζονται οι κατάλληλες τιμές συναγερμού για το INOmax (± 2 ppm της συνταγογραφηθείσας δόσης), NO₂ (1 ppm) και FiO₂ ($\pm 0,05$). Η πίεση του κυλίνδρου αερίου του INOmax θα πρέπει να εμφανίζεται έτσι ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη αντικατάσταση της φιάλης αερίων, χωρίς τη συνακόλουθη απώλεια της θεραπείας, ενώ θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι εφεδρικοί κύλινδροι αερίων, για την έγκαιρη αντικατάσταση. Η θεραπεία με INOmax θα πρέπει να είναι διαθέσιμη και για μη αυτόματο αερισμό σε περιπτώσεις αναρρόφησης, μεταφοράς ασθενών και αναζωογόνησης.

Στην περίπτωση βλάβης του συστήματος ή βλάβης της εξόδου ισχύος (πρίζα), θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμη εφεδρική μπαταρία και αποθεματικό σύστημα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου. Η

παροχή ρεύματος του εξοπλισμού παρακολούθησης θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργία της συσκευής χορήγησης.

Το άνω όριο έκθεσης (μέση έκθεση) στο μονοξείδιο του αζώτου για το προσωπικό, όπως καθορίζεται από την εργατική νομοθεσία, είναι 25 ppm επί 8 ώρες (30 mg/m³) στις περισσότερες χώρες, ενώ το αντίστοιχο όριο για το NO₂ είναι 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Εκπαίδευση στη χορήγηση

Τα βασικά σημεία τα οποία θα πρέπει να καλύπτονται κατά την εκπαίδευση νοσοκομειακού προσωπικού είναι τα ακόλουθα:

Σωστή εγκατάσταση και συνδέσεις

- Συνδέσεις στον κύλινδρο αερίων και στο αναπνευστικό κύκλωμα του ασθενή.

Λειτουργία

- Προκαταρκτικός έλεγχος (μια σειρά βημάτων που απαιτείται να λάβει χώρα πριν από την εφαρμογή, σε κάθε ασθενή, ώστε να εξασφαλιστεί ότι το σύστημα λειτουργεί ομαλά και έχει εκκενωθεί από NO₂)
- Ρύθμιση της συσκευής για τη χορήγηση της σωστής συγκέντρωσης μονοξειδίου του αζώτου
- Ρύθμιση των μόνιτορ παρακολούθησης NO, NO₂ και O₂ σε σχέση με τις ανώτερες και κατώτερες τιμές συναγερμού
- Χρησιμοποίηση του χειροκίνητου εφεδρικού συστήματος χορήγησης
- Διαδικασίες για τη σωστή αλλαγή των κυλίνδρων αερίων και για την εκκένωση του συστήματος
- Συναγερμοί εντοπισμού βλάβης
- Βαθμονόμηση των μόνιτορ παρακολούθησης NO, NO₂ και O₂
- Έλεγχος απόδοσης του συστήματος σε μηνιαία βάση

Παρακολούθηση του σχηματισμού μετααιμοσφαιρίνης (MetHb)

Τα νεογνά και τα βρέφη είναι γνωστό ότι έχουν μειωμένη δραστικότητα MetHb ρεδουκτάσης σε σχέση με τους ενήλικες. Το επίπεδο της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να μετράται μέσα σε μία ώρα από την έναρξη της θεραπείας με INOmax, με τη χρήση αναλυτή που να μπορεί να διακρίνει με ασφάλεια την αιμοσφαιρίνη από την μετααιμοσφαιρίνη. Εάν η δόση του INOmax είναι > 2,5 %, η δόση θα πρέπει να μειώνεται και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αναγωγικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως το κυανό του μεθυλαινίου. Παρόλο που η σημαντική αύξηση των επιπέδων της μετααιμοσφαιρίνης -εάν το πρώτο επίπεδο είναι χαμηλό- είναι ασυνήθιστη, είναι σκόπιμο οι μετρήσεις της μετααιμοσφαιρίνης να επαναλαμβάνονται κάθε μία με δύο ημέρες.

Στους ενήλικες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, τα επίπεδα της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να μετρώνται εντός μίας ώρας από την έναρξη της θεραπείας με το INOmax. Εάν το κλάσμα μετααιμοσφαιρίνης αυξηθεί σε σημείο στο οποίο ενδέχεται να τεθεί σε κίνδυνο η χορήγηση επαρκούς ποσότητας οξυγόνου, η δόση του INOmax θα πρέπει να μειώνεται και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αναγωγικών παραγόντων, όπως κυανού του μεθυλαινίου.

Παρακολούθηση του σχηματισμού διοξειδίου του αζώτου (NO₂)

Αμέσως πριν από την εφαρμογή, σε κάθε ασθενή, θα πρέπει να προβαίνετε στην κατάλληλη διαδικασία ώστε το σύστημα να εκκενώνεται από NO₂. Η συγκέντρωση του NO₂ θα πρέπει να διατηρείται στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα και πάντοτε < 0,5 ppm. Εάν το NO₂ είναι > 0,5 ppm, το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να αξιολογείται για τυχόν δυσλειτουργία, ο αναλυτής του NO₂ θα πρέπει να επαναβαθμονομείται και, εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του INOmax ή/και του FiO₂. Εάν υπάρξει αιφνίδια αλλαγή στη συγκέντρωση του INOmax, το σύστημα χορήγησης θα πρέπει να αξιολογείται για τυχόν δυσλειτουργία και ο αναλυτής θα πρέπει να επαναβαθμονομείται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Νεογνά τα οποία είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν καρδιαγγειακή διαφυγή της ροής του αίματος από δεξιά στα αριστερά, ή από αριστερά προς τα δεξιά σε σημαντικό βαθμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεπαρκής απόκριση

Αν 4-6 ώρες έπειτα από την έναρξη χορήγησης INOmax, η κλινική απόκριση κριθεί ανεπαρκής, θα πρέπει να εξεταστούν τα ακόλουθα.

Όσον αφορά ασθενείς που θα παραπεμφθούν σε άλλο νοσοκομείο, προς αποφυγή επιδείνωσης της κατάστασής τους λόγω απότομης διακοπής του INOmax, θα πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου κατά τη μεταφορά. Το ενδεχόμενο εφαρμογής δραστικής παρέμβασης, όπως η εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης (ECMO) όπου αυτή είναι εφικτή, θα πρέπει να εξετάζεται βάσει της συνεχούς επιδείνωσης ή αποτυχίας βελτίωσης, όπως ορίζουν τα κριτήρια, βάσει των κατά περίπτωση συνθηκών.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Σε κλινικές δοκιμές, η αποτελεσματικότητα της χρήσης εισπνεόμενου NO σε ασθενείς με Συγγενή Διαφραγματοκήλη δεν έχει καταδειχθεί.

Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια σε περίπτωση διαφυγής του αίματος από τα αριστερά προς τα δεξιά. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε ανεπιθύμητη πνευμονική αγγειοδιαστολή, η οποία προκαλείται από το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου και οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της ήδη υπάρχουσας πνευμονικής υπεραιμάτωσης. Συνεπώς, είναι πιθανό να προκληθεί πρόσθια ή οπίσθια ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, πριν τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου, συνιστάται να διεξάγεται καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας ή ηχοκαρδιογραφική εξέταση της κεντρικής αιμοδυναμικής. Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με σύνθετα καρδιακά ελαττώματα όπου η υψηλή πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση της κυκλοφορίας.

Επίσης, το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και υψηλή αρχική πνευμονική τριχοειδική πίεση (PCWP), καθώς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. πνευμονικό οίδημα).

Διακοπή της θεραπείας

Η δόση του INOmax δεν θα πρέπει να διακόπτεται αιφνίδια, καθώς κάτι τέτοιο ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (PAP) ή/και μείωση της οξυγόνωσης του αίματος (PaO₂). Μείωση της οξυγόνωσης και αύξηση της PAP ενδέχεται επίσης να προκύψει σε παιδιά τα οποία δεν έχουν εμφανή απόκριση στο INOmax. Η διακοπή των εισπνοών μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Στους ασθενείς που μεταφέρονται σε άλλες εγκαταστάσεις για επιπλέον θεραπεία και οι οποίοι χρειάζεται να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, θα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες ενέργειες ώστε να εξασφαλιστεί η συνεχής παροχή εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου κατά τη διάρκεια της μεταφοράς. Ο ιατρός θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε αποθεματικό σύστημα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου, στο κρεβάτι του ασθενούς.

Σχηματισμός μεταιμοσφαιρίνης

Ένα μεγάλο μέρος του μονοξειδίου του αζώτου για εισπνοή απορροφάται από τον οργανισμό. Τα τελικά προϊόντα του μονοξειδίου του αζώτου που εισέρχονται στην κυκλοφορία του οργανισμού είναι κυρίως η μεταιμοσφαιρίνη και τα νιτρικά. Οι συγκεντρώσεις της μεταιμοσφαιρίνης στο αίμα θα πρέπει να μετρώνται (βλέπε ενότητα 4.2).

Σχηματισμός NO₂

Το NO₂ σχηματίζεται ταχύτατα σε αέρια μίγματα που περιέχουν μονοξείδιο του αζώτου και O₂, και κατά συνέπεια το μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή του αεραγωγού και βλάβη. Αν η συγκέντρωση του NO₂ υπερβεί τα 0,5 ppm, η δόση του μονοξειδίου του αζώτου θα πρέπει να μειωθεί.

Επιδράσεις στα αιμοπετάλια

Δοκιμές σε ζώα έχουν καταδείξει ότι το NO ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με τη διαδικασία της αιμόστασης, καταλήγοντας σε αύξηση του χρόνου αιμορραγίας. Τα στοιχεία που προέκυψαν από δοκιμές σε ενήλικους ανθρώπους είναι αντικρουόμενα και, από τις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές σε νεογνά που υποφέρουν από υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια, δεν διαπιστώθηκε αύξηση στις αιμορραγικές επιπλοκές σε νεογνά πλήρους και σχεδόν πλήρους κήσεως.

Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της αιμόστασης και μέτρηση του χρόνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του INOmax για διάστημα άνω των 24 ωρών σε ασθενείς με λειτουργικές ή ποσοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, χαμηλά επίπεδα παράγοντα πήξης ή υπό αντιπηκτική αγωγή.

Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά απειλητικού για τη ζωή πνευμονικού οιδήματος όταν χορηγείται μονοξείδιο του αζώτου σε ασθενείς με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Συνεπώς, η πιθανότητα φλεβοαποφρακτικής νόσου θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος μετά τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Εάν επιβεβαιωθεί, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υποξικής αναπνευστικής ανεπάρκειας βάσει των διαθέσιμων δεδομένων. Ενδεχομένως να έχουν προσθετική δράση σε συνδυασμό με το INOmax, με κίνδυνο ανάπτυξης μετααιμοσφαιριναιμίας, οι ενώσεις δότη του μονοξειδίου του αζώτου, οι οποίες περιέχουν νιτροπρωσσικό νάτριο και νιτρογλυκερίνη. Το INOmax έχει χορηγηθεί με τολαζολίνη, ντοπαμίνη, ντοβουταμίνη, στεροειδή, επιφανειακά δραστικές ουσίες και αερισμό υψηλής συχνότητας.

Η συνδυαστική χρήση με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (π.χ. σιλντεναφίλη) δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν αθροιστική δράση στην κεντρική κυκλοφορία, την πνευμονική αρτηριακή πίεση και την απόδοση της δεξιάς κοιλίας. Ο συνδυασμός του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες που δρουν μέσω των συστημάτων cGMP ή cAMP πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Εάν κάποια φάρμακα, που έχουν γνωστή τάση αύξησης των συγκεντρώσεων της μετααιμοσφαιρίνης, χορηγηθούν συγχρόνως με το μονοξείδιο του αζώτου (π.χ. νιτρικά αλκύλια και σουλφοναμίδια), υφίσταται αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού μετααιμοσφαιρίνης. Για το λόγο αυτόν, οι ουσίες που είναι γνωστό πως αυξάνουν τα επίπεδα της μετααιμοσφαιρίνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου. Η πριλοκαΐνη, είτε χορηγείται από το στόμα, παρεντερικώς ή τοπικά μπορεί να προκαλέσει μεθαιμοσφαιριναιμία. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν το INOmax χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πριλοκαΐνη.

Παρουσία οξυγόνου, το μονοξείδιο του αζώτου οξειδώνεται ταχέως σε παράγωγα τα οποία είναι τοξικά για το βρογχικό επιθήλιο και την κυψελο-τριχοειδή μεμβράνη. Το διοξείδιο του αζώτου (NO₂) είναι η κύρια ένωση που σχηματίζεται και ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή του αεραγωγού και βλάβη. Υπάρχουν επίσης δεδομένα από μελέτες σε ζώα που υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα NO₂ συνοδεύεται από αυξημένη ευαισθησία στη λοίμωξη του αεραγωγού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μονοξείδιο του αζώτου, η συγκέντρωση του NO₂ θα πρέπει να είναι < 0,5 ppm στην κλίμακα δοσολογίας μονοξειδίου του αζώτου < 20 ppm. Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή η συγκέντρωση

του NO₂ υπερβεί το 1 ppm, η δόση του νιτρικού οξέως θα πρέπει να μειωθεί αμέσως. Για πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση του NO₂, ανατρέξτε στην ενότητα 4.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του μονοξειδίου του αζώτου στις γυναίκες κατά την κύηση. Ο δυνητικός κίνδυνος στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός

Δεν είναι γνωστό εάν το μονοξείδιο του αζώτου εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα

Το INOmax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν είναι σχετικό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Η αιφνίδια αναστολή της θεραπείας με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει αντιδράσεις επανάκαμψης· μείωση της οξυγόνωσης και αύξηση της κεντρικής πίεσης και κατεπέκταση μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η αντίδραση επανάκαμψης είναι η πιο διαδεδομένη δυσμενής αντίδραση που σχετίζεται με τη χρήση του INOmax. Η αντίδραση μπορεί να εμφανιστεί νωρίς ή αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε μία ορισμένη κλινική μελέτη (NINOS), οι ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες, αναφορικά με την επίπτωση και τη σοβαρότητα ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αιμορραγίας Κατηγορίας IV, περικοιλιακής λευκομαλακίας, εγκεφαλικού εμφράγματος, κρίσεων οι οποίες απαιτούν αντισπασμωδική θεραπεία, πνευμονικής αιμορραγίας ή γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση του INOmax είτε από τη δοκιμή CINGRI σε 212 νεογνά είτε από την εμφάνιση σε νεογνά (ηλικίας <1 μήνα) μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στις κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιείται η ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθιστες ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), Αγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθιστες	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Αγνωστες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτοπε νία ^α	-	Μεταιμοσφαι ρηναιμία ^α	-	-	-
Καρδιακές διαταραχές	-	-	-	-	-	Βραδυκαρδία ^β (έπειτα από απότομη διακοπή της θεραπείας)

Αγγειακές διαταραχές	-	Υπόταση ^{α, β, δ}	-	-	-	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	-	Ατελεκτασία ^α	-	-	-	Υποξία ^{β δ} Δύσπνοια ^γ Δυσφορία στο στήθος ^γ Ξηρότητα του φάρυγγα ^γ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	-	-	-	-	-	Πονοκέφαλος ^γ Ζάλη ^γ

α: Προσδιορίστηκαν από την κλινική δοκιμή

β: Προσδιορίστηκαν από εμφάνιση μετά από κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

γ: Προσδιορίστηκαν από εμφάνιση μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, εμφανίστηκαν σε προσωπικό του τομέα της υγείας έπειτα από ακούσια έκθεση.

δ.Μετά από κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, δεδομένα PMSS, ενέργειες που σχετίζονται με απότομη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και σφάλματα τα οποία σχετίζονται με το σύστημα χορήγησης. Περιγράφησαν ραγδαίες αντιδράσεις επανάκαμψης, όπως είναι η έντονη πνευμονική αγγειοσύσπαση και υποξία έπειτα από αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με εισπνόμενο μονοξειδίο του αζώτου, που επισπεύδουν την καρδιαγγειακή κατάρρευση.

Περιγραφή επιλεγμένων δυσμενών αντιδράσεων

Η θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να προκαλέσει αύξηση της μεταίμοσφαιρίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερβολική δόση του INOmax θα εκδηλωθεί με αύξηση των συγκεντρώσεων της μεταίμοσφαιρίνης και του NO₂. Το αυξημένο NO₂ ενδέχεται να προκαλεί οξεία βλάβη στους πνεύμονες. Οι αυξήσεις της μεταίμοσφαιριναιμίας μειώνουν τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του οργανισμού. Στις κλινικές μελέτες, τα επίπεδα NO₂ > 3 ppm ή τα επίπεδα μεταίμοσφαιρίνης > 7 % αντιμετωπίζονταν με μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του INOmax.

Εάν η μεταίμοσφαιριναιμία δεν εξαλειφθεί μετά από τη μείωση ή διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο, μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C, ενδοφλέβια χορήγηση κυανού του μεθυλενίου ή μετάγγιση αίματος, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος- Κωδικός ATC R07 AX01.

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι μία ένωση που παράγεται από πολλά κύτταρα του οργανισμού. Χαλαρώνει το λείο μυ των αγγείων, συνδεδεμένο με το τμήμα αίμης της κυτοσολικής γουανιλικής κυκλάσης, που ενεργοποιεί τη γουανιλική κυκλάση και αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της 3,5-μονοφωσφορικής κυκλικής γουανωσίνης, η οποία δημιουργεί αγγειοδιάταση. Όταν εισπνέεται, το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιάταση. Το INOmax φαίνεται να αυξάνει τη μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου (PaO_2), δημιουργώντας διάταση των πνευμονικών αγγείων σε καλύτερα αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, ανακατανέμοντας τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων από τις περιοχές του πνεύμονα που παρουσιάζουν χαμηλούς λόγους αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) προς τις περιοχές που εμφανίζουν φυσιολογικούς λόγους.

Η επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN) προκύπτει ως πρωτογενής ασθένεια ή ως δευτεροπαθής κατάσταση άλλων ασθενειών όπως είναι το σύνδρομο αναρρόφησης μηκωνίου (MAS), η πνευμονία, η σπυλαιμία, η νόσος της υαλοειδούς μεμβράνης, συγγενής διαφραγματοκήλη (CDH) και η πνευμονική υποπλασία. Στις καταστάσεις αυτές, η πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) είναι υψηλή και οδηγεί σε υποξαιμία, δευτεροπαθή της διαφυγής του αίματος από αριστερά προς τα δεξιά, διαμέσου του προδήλου αρτηριακού πόρου και του ωοειδούς τρήματος. Στα νεογνά που πάσχουν από PPHN, το INOmax βελτιώνει την οξυγόνωση (όπως καταδεικνύεται από τις σημαντικές αυξήσεις στο PaO_2).

Η αποτελεσματικότητα του INOmax έχει ερευνηθεί σε νεογνά τελειόμηνης και σχεδόν τελειόμηνης κύησης με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα διαφόρων αιτιολογιών.

Στη δοκιμή NINOS, 235 νεογνά με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100 % O_2 με ($n=114$) ή δίχως ($n=121$) μονοξείδιο του αζώτου, τα περισσότερα με μια αρχική συγκέντρωση 20 ppm και στα πλαίσια μιας προσπάθειας ελάττωσης των δόσεων το δυνατόν περισσότερο με μέση διάρκεια έκθεσης τις 40 ώρες. Στόχος αυτής της διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με placebo, δοκιμής ήταν να καθορίσει αν το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου θα μείωνε τα περιστατικά θανάτου ή/και την έναρξη εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO). Τα νεογνά με μικρότερη από πλήρη ανταπόκριση στα 20 ppm αξιολογήθηκαν για απόκριση στα 80 ppm μονοξειδίου του αζώτου ή αερίου ελέγχου. Τα περιστατικά θανάτου ή/και έναρξης ECMO (το προοπτικά ορισμένο αρχικό τελικό σημείο), συνδυαστικά, κατέδειξαν ένα σημαντικό πλεονέκτημα για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε το μονοξείδιο του αζώτου ((46 % έναντι 64 %, $p=0,006$). Τα δεδομένα υποδεικνύουν έλλειψη πρόσθετου οφέλους για την υψηλότερη δόση μονοξειδίου του αζώτου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν παρόμοιες συχνότητας και για τις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα εξετάσεων παρακολούθησης σε ηλικία 18-24 μηνών, αναφορικά με τις νοητικές, κινητικές, ακοολογικές, και νευρολογικές αξιολογήσεις, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη δοκιμή CINRGI, 186 νεογνά τελειόμηνης και σχεδόν τελειόμηνης κύησης με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και άνευ πνευμονικής υποπλασίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε INOmax ($n=97$) είτε αέριο άζωτο (placebo, $n=89$) με αρχική συγκέντρωση 20 ppm, ελάττωση στα 5 ppm εντός 4-24 ωρών και μέση διάρκεια έκθεσης τις 44 ώρες. Το προοπτικά ορισμένο αρχικό τελικό σημείο ήταν η λήψη ECMO. Ο αριθμός των νεογνών της ομάδας του INOmax που χρειάστηκαν ECMO ήταν σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου (31 % έναντι 57 %, $p<0,001$). Η ομάδα του INOmax σημείωσε σημαντικά βελτιωμένη οξυγόνωση σύμφωνα με τις μετρήσεις PaO_2 , OI , και κυψελιδικής-αρτηριακής κλίσης ($p<0,001$ για όλες τις παραμέτρους). Από τους 97 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το INOmax, 2 (2 %) αποσύρθηκαν από τη μελέτη του φαρμάκου λόγω των επιπέδων μεταιμοσφαιρίνης >4 %. Η συχνότητα και ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σημειώθηκαν ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, παρατηρείται συχνά αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης λόγω πνευμονικής αγγειοσύσπασης. Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει εκλεκτικά την πνευμονική αγγειακή αντίσταση και την αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση. Συνεπώς, μπορεί να αυξηθεί το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Οι επιδράσεις αυτές οδηγούν, με τη σειρά τους, σε βελτίωση της αιματικής κυκλοφορίας και της οξυγόνωσης στην πνευμονική κυκλοφορία.

Στη δοκιμή INOT27, 795 πρόωρα βρέφη (ηλικία κύησης <29 εβδομάδες) με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν είτε INOmax (n=395) σε δόσεις 5 ppm είτε άζωτο (εικονικό φάρμακο n=400). Η θεραπεία ξεκίνησε εντός των πρώτων 24 ωρών της ζωής τους και είχε διάρκεια τουλάχιστον 7 ημέρες, με έως 21 ημέρες το μέγιστο. Η κύρια έκβαση των συνδυασμένων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας για θάνατο ή BPD σε ηλικία κύησης 36 εβδομάδων δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων, ακόμη και με προσαρμογή για την ηλικία κύησης ως συμμεταβλητή ($p = 0,40$) ή το βάρος γέννησης ως συμμεταβλητή ($p = 0,41$). Ο συνολικός αριθμός περιστατικών εμφάνισης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ήταν 114 (28,9 %) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το iNO σε σύγκριση με 91 (22,9 %) στα νεογνά ελέγχου. Ο συνολικός αριθμός θανάτων κατά την εβδομάδα 36 ήταν ελαφρώς υψηλότερος στην ομάδα iNO, 53/395 (13,4 %), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου 42/397 (10,6 %). Η δοκιμή INOT25, στην οποία μελετήθηκαν οι επιδράσεις του iNO σε υποξικά πρόωρα νεογνά, δεν κατέδειξε βελτίωση στα ζώντα νεογνά χωρίς BPD. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης IVH ή θανάτου στην παρούσα μελέτη. Στη μελέτη BALLR1, στην οποία επίσης αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις του iNO σε πρόωρα νεογνά, αλλά η θεραπεία με iNO ξεκίνησε στις 7 ημέρες και με δόση 20 ppm, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στα ζώντα νεογνά χωρίς BPD κατά την εβδομάδα κύησης 36, 121 (45 % έναντι 95 (35,4 %) $p < 0,028$. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών στην παρούσα μελέτη.

Το μονοξειδίο του αζώτου αντιδρά χημικά με το οξυγόνο και σχηματίζει διοξείδιο του αζώτου.

Το μονοξειδίο του αζώτου διαθέτει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, το οποίο καθιστά το μόριό του δραστικό. Στον βιολογικό ιστό, το μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να σχηματίσει υπεροξυνιτρώδη με υπεροξείδιο (O_2^-), μία ασταθή ένωση η οποία ενδέχεται να δημιουργήσει ζημιές στον ιστό μέσω περαιτέρω αντιδράσεων οξειδαναγωγής. Επιπλέον, το μονοξειδίο του αζώτου παρουσιάζει συγγένεια με τις μεταλλοπρωτεΐνες και ενδέχεται επίσης να αντιδράσει με τις ομάδες των σωματοτροπινών, σχηματίζοντας παράγωγα αλάτων του μονοξειδίου που σχηματίζουν πρωτεΐνες. Η κλινική σημασία της χημικής δραστικότητας του μονοξειδίου του αζώτου στον ιστό είναι άγνωστη. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι το μονοξειδίο του αζώτου παρουσιάζει πνευμονικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις στις συγκεντρώσεις εντός του αεραγωγού μέχρι 1 ppm.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει παραιτηθεί της υποχρέωσης να υποβάλει τα αποτελέσματα των μελετών με το INOmax σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στην επίμονη πνευμονική υπέρταση και άλλη πνευμονική καρδιοπάθεια. Βλ. ενότητα 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του μονοξειδίου του αζώτου έχουν μελετηθεί σε ενήλικους. Το μονοξειδίο του αζώτου απορροφάται από τον οργανισμό μετά από την εισπνοή. Το μεγαλύτερο μέρος του διασχίζει το πνευμονικό τριχοειδές στρώμα, όπου ενώνεται με την αιμοσφαιρίνη η οποία είναι κορεσμένη σε οξυγόνο κατά 60 % έως 100 %. Σε αυτό το επίπεδο κορεσμού σε οξυγόνο, το μονοξειδίο του αζώτου ενώνεται κυρίως με την οξυγοναιμοσφαιρίνη και παράγει μετααιμοσφαιρίνη και νιτρικά. Σε χαμηλά επίπεδα κορεσμού σε οξυγόνο, το μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να ενωθεί με τη διοξυαιμοσφαιρίνη για να δημιουργήσει ένα μεταβατικό παράγωγο, την αζωτοσυλαιμοσφαιρίνη, η οποία, με την έκθεση σε οξυγόνο, μετατρέπεται σε οξείδια του αζώτου και μετααιμοσφαιρίνη. Στο εσωτερικό του πνευμονικού συστήματος, το μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να ενωθεί με το οξυγόνο και να παράγει διοξείδιο του αζώτου και νιτρώδη, αντίστοιχα, τα οποία αντιδρούν με την οξυαιμοσφαιρίνη για να παράγουν μετααιμοσφαιρίνη και νιτρικά. Έτσι, τα τελικά προϊόντα του μονοξειδίου του αζώτου που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία είναι κυρίως η μετααιμοσφαιρίνη και τα νιτρικά.

Η κατάσταση της μετααιμοσφαιρίνης έχει διερευνηθεί σε συνάρτηση με το χρόνο και τη συγκέντρωση έκθεσης του μονοξειδίου του αζώτου σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι συγκεντρώσεις της μετααιμοσφαιρίνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών έκθεσης σε μονοξείδιο του αζώτου. Τα μέσα επίπεδα μετααιμοσφαιρίνης παρέμειναν κάτω από το 1 % στην ομάδα που έλαβε

placebo, καθώς και στις ομάδες που έλαβαν 5 ppm και 20 ppm INOmax, αλλά έφθασαν περίπου το 5 % στην ομάδα που έλαβε 80 ppm INOmax. Επίπεδα μετααιμοσφαιρίνης > 7 % επιτεύχθηκαν μόνον σε ασθενείς που έλαβαν 80 ppm, οι οποίοι αποτελούσαν το 35 % της ομάδας. Ο μέσος χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης τιμής της μετααιμοσφαιρίνης ήταν 10 ± 9 (SD) ώρες (διάμεση, 8 ώρες) σε αυτούς τους 13 ασθενείς, αλλά μόνον ένας ασθενής δεν υπερέβη το 7 % έως τις 40 ώρες.

Τα νιτρικά έχουν αναγνωριστεί ως ο κυριότερος μεταβολίτης του μονοξειδίου του αζώτου στα ούρα, ο οποίος αντιπροσωπεύει το > 70 % της δόσης του μονοξειδίου του αζώτου που εισπνεύστηκε. Τα νιτρικά καθαίρονται από το πλάσμα μέσω του νεφρού, σε ρυθμούς που προσεγγίζουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η οξεία τοξικότητα σχετίζεται με ανοξία, η οποία οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων μεθαιμοσφαιρίνης.

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι γενotoξικό σε ορισμένα συστήματα ελέγχων. Δεν διαπιστώθηκαν περιπτώσεις καρκινογόνου δράσης σε επίπεδα έκθεσης μέσω εισπνοής έως τη συνιστώμενη δόση (20 ppm) σε αρουραίους για 20 ώρες ημερησίως για διάρκεια δύο ετών. Δεν έχουν διερευνηθεί υψηλότερα επίπεδα έκθεσης.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αζωτο

6.2 Ασυμβατότητες

Παρουσία οξυγόνου, το NO σχηματίζει ταχέως NO₂ (βλέπε ενότητα 4.5).

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Πρέπει να ακολουθηθούν όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Οι κύλινδροι αερίου είναι δυνατό να αποθηκεύονται σε καλά αεριζόμενες αίθουσες ή σε εξωτερικό χώρο, σε αεριζόμενα υπόστεγα, όπου θα είναι προστατευμένοι από τη βροχή και την άμεση ηλιακή ακτινοβολία.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

Φύλαξη στο φαρμακολογικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να φυλάσσονται σε ευάερο, καθαρό και ασφαλές χώρο, μόνο για τη φύλαξη του φαρμακευτικού αερίου. Ένα μέρος του χώρου αυτού, θα πρέπει να αφιερώνεται για την αποθήκευση των κυλίνδρων αερίων του μονοξειδίου του αζώτου.

Φύλαξη στο ιατρικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να τοποθετούνται σε χώρο εξοπλισμένο με το απαραίτητο υλικό για τη διατήρησή τους σε κατακόρυφη θέση.

Μεταφορά των κυλίνδρων

Οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να μεταφέρονται με κατάλληλο υλικό προκειμένου να προστατεύονται από τυχόν ανατάραξη ή πτώση.

Στα πλαίσια δια-νοσοκομειακής ή ενδο-νοσοκομειακής μεταφοράς ασθενών στους οποίους χορηγείται INOmax, οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να στοιβάζονται ώστε να διατηρούνται σε κατακόρυφη θέση και να αποφεύγεται ο κίνδυνος πτώσης ή άκαιρης τροποποίησης της παροχής. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει επίσης να επιδεικνύεται στη σύνδεση του ρυθμιστή πίεσης προς αποφυγή τυχόν βλάβης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μεγέθη συσκευασιών:

Κύλινδρος αερίων 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίων 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Κύλινδρος αερίων 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίων 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού του INOmax

Όταν συνδέετε έναν κύλινδρο INOmax στο σύστημα παροχής, να βεβαιώνετε πάντα ότι η συγκέντρωση του κυλίνδρου είναι η ίδια με τη συγκεντρωμένη για την οποία είναι ρυθμισμένο το σύστημα.

Προκειμένου να αποφευχθεί οιοδήποτε ατυχές περιστατικό, οι ακόλουθες οδηγίες θα πρέπει να τηρούνται απόλυτα.

- η καλή κατάσταση του υλικού θα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση
- οι κύλινδροι αερίων θα πρέπει να στοιβάζονται και να σταθεροποιούνται προκειμένου να αποφευχθεί άκαιρη πτώση τους
- η βαλβίδα, όταν χρησιμοποιείται, θα πρέπει να ανοίγεται τελείως αλλά να μην ανοίγεται βιαίως
- τυχόν ελαττωματική βαλβίδα δεν θα πρέπει ούτε να χρησιμοποιείται ούτε να επισκευάζεται. Θα πρέπει να επιστρέφεται στον διανομέα / κατασκευαστή

- κύλινδρος αερίου του οποίου η βαλβίδα δεν καλύπτεται από καπάκι ή περίβλημα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται
- θα πρέπει να χρησιμοποιείται ειδική σύνδεση, με σπείρωμα 30 mm το οποίο να έχει σχεδιαστεί για ιατρική χρήση, που να πληροί τις προδιαγραφές του ISO 5145, καθώς και ρυθμιστής πίεσης που να δέχεται πίεση ισοδύναμη με τουλάχιστον 1,5 φορά τη μέγιστη πίεση λειτουργίας (155 bar) του κυλίνδρου αερίων
- ο ρυθμιστής πίεσης θα πρέπει να καθαρίζεται με το μίγμα αζώτου-μονοξειδίου του αζώτου πριν από κάθε νέα χρήση προκειμένου να προληφθεί εισπνοή NO₂
- ο ρυθμιστής της πίεσης δεν πρέπει να συσφίγγεται με λαβίδα, καθώς εγκυμονεί ο κίνδυνος σύνθλιψης του παρεμβύσματος (gasket).

Όλος ο εξοπλισμός, συμπεριλαμβανομένων συνδέσμων, σωληνώσεων και κυκλωμάτων, που χρησιμοποιούνται στη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου πρέπει να κατασκευάζεται από υλικά συμβατά με το αέριο. Από άποψη διάβρωσης το σύστημα παροχής μπορεί να χωριστεί σε δύο ζώνες: 1) Από τη βαλβίδα του κυλίνδρου αερίων έως τη συσκευή διατήρησης υγρασίας (ξηρό αέριο) και 2) Από τη συσκευή διατήρησης υγρασίας έως την έξοδο (υγρό αέριο που μπορεί να περιέχει NO₂). Οι δοκιμασίες έχουν δείξει ότι τα μίγματα ξηρού NO είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν με τα περισσότερα υλικά. Ωστόσο, η παρουσία διοξειδίου του αζώτου και υγρασίας δημιουργούν τεταμένη ατμόσφαιρα. Από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στις μεταλλικές κατασκευές, συνιστάται μονάχα ο ανοξείδωτος χάλυβας. Στα δοκιμασμένα πολυμερή που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα συστήματα χορήγησης μονοξειδίου του αζώτου συμπεριλαμβάνονται το πολυαιθυλένιο (PE) και το πολυπροπυλένιο (PP). Το βουτυλικό καουτσούκ, το πολυαμίδιο, και η πολυουρεθάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Το πολυτριφθοροχλωροαιθυλένιο, το συμπολυμερές εξαφθοροπροπυλενίου-βινυλιδίνης και το πολυτετραφθοροαιθυλένιο έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς με καθαρό μονοξείδιο του αζώτου και άλλα διαβρωτικά αέρια. Θεωρήθηκαν τόσο αδρανή που δεν απαιτείτο δοκιμασία.

Η εγκατάσταση συστήματος σωληνώσεων, με σταθμό παροχής κυλίνδρων αερίων, μόνιμο δίκτυο και τερματικές μονάδες απαγορεύεται.

Γενικώς δεν υπάρχει ανάγκη επιστροφής περίσσειας αερίου, η ποιότητα του αέρα περιβάλλοντος στο χώρο εργασίας πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη και οι συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων NO ή NO₂/NO_x δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα εθνικά όρια επαγγελματικής έκθεσης. Η ακούσια έκθεση στο INOmax σε νοσοκομειακό προσωπικό έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. ενότητα 4.8).

Οι κύλινδροι που διαθέτουν τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με το σύστημα χορήγησης INOmax DSIR.

Οδηγίες Απόρριψης του Κυλίνδρου Αερίων

Όταν ο κύλινδρος αερίου αδειάζει, δεν πρέπει να απορρίπτεται. Οι κενοί κύλινδροι αερίων συλλέγονται από τον προμηθευτή.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01/08/2001

Ανανέωση της άδειας : 01/06/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ,(ΟΙ),ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Linde France
Zone Industrielle de Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville e
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ενότητα 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει *εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.*

Δ, ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- *μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,*
- *οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).*

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος με τη νέα ένδειξη σε κάθε χώρα μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού με την αρμόδια εθνική αρχή.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ), θα πρέπει να διασφαλίσει ότι κατά την κυκλοφορία της νέας ένδειξης, όλοι οι Επαγγελματίες Υγείας, οι οποίοι αναμένονται να χρησιμοποιήσουν και/ή να συνταγογραφήσουν το INOmax στο πλαίσιο της θεραπείας της περιεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής πνευμονικής υπέρτασης σε ενήλικες και παιδιά σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, έχουν προμηθευτεί το Εκπαιδευτικό πακέτο.

Το εκπαιδευτικό πακέτο θα πρέπει να περιέχει τα κάτωθι:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του INOmax
- Εκπαιδευτικό Υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ο κίνδυνος επανάκαμψης και οι προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται όταν διακόπτεται η θεραπεία
- Ο κίνδυνος από την απότομη διακοπή της θεραπείας με INOmax σε περίπτωση κρίσιμης αποτυχίας του συστήματος χορήγησης και πώς να τον αποτρέψετε
- Η παρακολούθηση των επιπέδων της Μεθαιμοσφαρίνης
- Η παρακολούθηση σχηματισμού NO₂
- Ο ενδεχόμενος κίνδυνος αιμορραγίας και διαταραχών της αιμόστασης
- Οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι από τη συνδυαστική χρήση με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, οι οποίοι δρουν στην cGMP ή την cAMP

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOMax 400 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.
Μονοξείδιο του αζώτου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 400 ppm mol/mol.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης άζωτο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Βεβαιωθείτε ότι ο γονέας ή ο κηδεμόνας έχει διαβάσει και κατανοήσει τις ενδείξεις και τις προειδοποιήσεις που αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χορήγηση στο μωρό τους.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Φυλάσσετε τους κυλίνδρους αερίου κάθετα σε καλά αεριζόμενους χώρους.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην απορρίπτετε τους χρησιμοποιημένους κυλίνδρους αερίου. Όλοι οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να επιστρέφονται στον προμηθευτή για απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/194/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό αέριο που χορηγείται με ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INOMax 400 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.
Μονοξείδιο του αζώτου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 400 ppm mol/mol.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης άζωτο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15 °C.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Βεβαιωθείτε ότι ο γονέας ή ο κηδεμόνας έχει διαβάσει και κατανοήσει τις ενδείξεις και τις προειδοποιήσεις που αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χορήγηση στο μωρό τους.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Φυλάσσετε τους κυλίνδρους αερίου κάθετα σε καλά αεριζόμενους χώρους.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην απορρίπτετε τους χρησιμοποιημένους κυλίνδρους αερίου. Όλοι οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να επιστρέφονται στον προμηθευτή για απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/194/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό αέριο που χορηγείται με ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOmax 800 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.
Μονοξείδιο του αζώτου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 800 ppm mol/mol.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης άζωτο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Βεβαιωθείτε ότι ο γονέας ή ο κηδεμόνας έχει διαβάσει και κατανοήσει τις ενδείξεις και τις προειδοποιήσεις που αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χορήγηση στο μωρό τους.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Φυλάσσετε τους κυλίνδρους αερίου κάθετα σε καλά αεριζόμενους χώρους.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην απορρίπτετε τους χρησιμοποιημένους κυλίνδρους αερίου. Όλοι οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να επιστρέφονται στον προμηθευτή για απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/194/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό αέριο που χορηγείται με ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOMax 800 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.
Μονοξείδιο του αζώτου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 800 ppm mol/mol.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης άζωτο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15 °C.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοτραχειοπνευμονική χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Βεβαιωθείτε ότι ο γονέας ή ο κηδεμόνας έχει διαβάσει και κατανοήσει τις ενδείξεις και τις προειδοποιήσεις που αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χορήγηση στο μωρό τους.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό των δοχείων υπό πίεση.

Φυλάσσετε τους κυλίνδρους αερίου κάθετα σε καλά αεριζόμενους χώρους.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην απορρίπτετε τους χρησιμοποιημένους κυλίνδρους αερίου. Όλοι οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να επιστρέφονται στον προμηθευτή για απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/194/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό αέριο που χορηγείται με ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

INOmax 400 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο. Μονοξείδιο του αζώτου

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε ενότητα 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το INOmax και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το INOmax
3. Πώς χορηγείται το INOmax
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το INOmax
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το INOmax και ποια είναι η χρήση του

Το INOmax περιέχει μονοξείδιο του αζώτου, ένα αέριο που προορίζεται για τη θεραπεία:

- νεογνών με πνευμονική ανεπάρκεια που σχετίζεται με υψηλή αρτηριακή πίεση των πνευμόνων, πάθηση που είναι γνωστή και ως υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια. Όταν εισπνέεται, αυτό το μίγμα αερίων μπορεί να βελτιώσει τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του οξυγόνου που εισέρχεται στο αίμα του βρέφους σας.
- νεογνών, βρεφών, παιδιών, εφήβων ηλικίας 0-17 ετών και ενηλίκων με υψηλή αρτηριακή πίεση των πνευμόνων, η οποία σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά. Αυτό το μίγμα αερίων μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία της καρδιάς και να αυξήσει τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του οξυγόνου που εισέρχεται στο αίμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το INOmax

Μην χρησιμοποιήσετε το INOmax

- Αν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στο μονοξείδιο του αζώτου ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του INOmax. (Βλ. παράγραφο 6 για "περισσότερες πληροφορίες", όπου παρέχεται η πλήρης λίστα των συστατικών).
- Εάν σας έχουν πει ότι εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) έχετε μη φυσιολογική καρδιακή κυκλοφορία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να μην είναι πάντα αποτελεσματικό, συνεπώς να θεωρούνται απαραίτητες άλλες θεραπείες για εσάς ή το παιδί σας.

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να επηρεάσει τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος. Αυτό θα παρακολουθείται μέσω δειγμάτων αίματος και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου.

Το μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να αντιδράσει με το οξυγόνο, σχηματίζοντας διοξείδιο του αζώτου, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει ερεθισμό του αεραγωγού. Ο γιατρός σας ή ο γιατρός του παιδιού σας θα αναλάβει την παρακολούθηση του διοξειδίου του αζώτου και σε περίπτωση αυξημένων τιμών, η θεραπεία με INOmax θα προσαρμοστεί, μειωθεί ανάλογα.

Το εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να ασκήσει μια ήπια επιρροή στα αιμοπετάλια (στοιχεία που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος), τα δικά σας ή του παιδιού σας και να παρατηρηθούν τυχόν σημάδια αιμορραγίας ή αιματώματος. Αν δείτε τυχόν σημάδια ή συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να σχετίζονται με αιμορραγία, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό.

Δεν έχει καταγραφεί σύμπτωμα από εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου σε νεογνά με δυσπλασία όπου το διάφραγμα δεν είναι πλήρως ολοκληρωμένο, αποκαλούμενο 'συγγενής διαφραγματοκήλη'.

Σε νεογνά με ειδικές δυσπλασίες της καρδιάς, τις οποίες οι γιατροί αποκαλούν 'συγγενή καρδιακά ελαττώματα', το εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κυκλοφορίας.

Περιστατικά κατακράτησης υγρού στους πνεύμονες έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με νόσο οφειλόμενη σε λφραγμένη ή στενή φλέβα στους πνεύμονες. Εάν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) εμφανίσετε δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Παιδιά

Το INOmax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης < 34 εβδομάδων.

Άλλα φάρμακα και INOmax

Ο γιατρός θα αποφασίσει πότε θα υποβληθείτε εσείς ή το παιδί σας σε θεραπεία με το INOmax και άλλα φάρμακα και θα επιβλέπει προσεκτικά τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο. Σε αυτά συμπεριλαμβάνεται η πριλοκαΐνη (τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τον πόνο, ο οποίος σχετίζεται με επεμβάσεις ελάχιστου πόνου, π.χ. ράμματα και μικρές χειρουργικές ή διαγνωστικές επεμβάσεις) ή η τρινιτρική γλυκερίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης). Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν είναι δυνατή η μεταφορά επαρκούς ποσότητας οξυγόνου από το αίμα κατά τη λήψη αυτών των φαρμάκων.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται η χρήση του INOmax κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν από τη θεραπεία με το INOmax εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

Το INOmax περιέχει Αζωτο

3. Πώς χορηγείται το INOmax

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση του INOmax και θα χορηγήσει το INOmax στους πνεύμονές σας ή στους πνεύμονες του παιδιού σας με τη βοήθεια ενός συστήματος ειδικά σχεδιασμένου για τη χορήγηση του αερίου αυτού. Αυτό το σύστημα χορήγησης διασφαλίζει τη χορήγηση της σωστής ποσότητας μονοξειδίου του αζώτου, αραιώνοντας το INOmax με μίγμα οξυγόνου/αέρα αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Για τη δική σας ασφάλεια ή την ασφάλεια του παιδιού σας, τα συστήματα χορήγησης που προορίζονται για τη χορήγηση του INOmax διαθέτουν συσκευές που μετρούν συνεχώς την ποσότητα του μονοξειδίου του αζώτου, του οξυγόνου και του διοξειδίου του αζώτου (χημική ένωση που σχηματίζεται κατά την ανάμιξη μονοξειδίου του αζώτου και οξυγόνου) που χορηγείται στους πνεύμονες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει το χρονικό διάστημα που θα διαρκέσει η θεραπεία σας ή του παιδιού σας με το INOmax.

Το INOmax χορηγείται σε δόση των 10 έως 20 ppm, (μέγιστη δόση 20 ppm σε παιδιά και 40 ppm σε ενήλικες) μέρη ανά εκατομμύριο του αερίου που εισπνέετε εσείς ή το παιδί σας. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση πρέπει να αναζητείται. Η θεραπεία συνήθως απαιτείται για 4 περίπου ημέρες σε νεογνά με πνευμονική ανεπάρκεια που σχετίζεται με υψηλή πίεση στους πνεύμονες. Σε παιδιά και ενήλικες με υψηλή πνευμονική αρτηριακή πίεση, σε σύνδεση με εγχείριση της καρδιάς, το INOmax συνήθως χορηγείται για 24-48 ώρες. Ωστόσο, η θεραπεία με INOmax ενδέχεται να διαρκέσει περισσότερο.

Αν εσείς ή το παιδί σας λάβετε μεγαλύτερη δόση INOmax από την επιτρεπόμενη

Η υπερβολική εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου ενδέχεται να επηρεάσει τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος. Αυτό θα παρακολουθείται μέσω δειγμάτων αίματος και εφόσον απαιτείται, η δόση του INOmax θα μειωθεί και θα εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμάκων όπως είναι η βιταμίνη C, το κυανό του μεθυλαινίου ή τελικά η μετάγγιση αίματος, προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το INOmax

Η θεραπεία με το INOmax δεν πρέπει να διακόπτεται αιφνιδίως. Σε περίπτωση αιφνίδιας διακοπής της θεραπείας με το INOmax χωρίς προηγούμενη μείωση της δόσης, παρατηρείται χαμηλή αρτηριακή πίεση ή νέα αύξηση της πίεσης των πνευμόνων.

Στο τέλος της θεραπείας, ο γιατρός θα μειώσει σταδιακά την ποσότητα του INOmax που χορηγείται, σε εσάς ή το παιδί σας ώστε η πνευμονική κυκλοφορία να μπορεί να προσαρμοστεί στο οξυγόνο/αέρα χωρίς το INOmax. Συνεπώς, ενδέχεται να περάσουν μία ή δύο ημέρες πριν εσείς ή το παιδί σας διακόψετε εντελώς τη θεραπεία με INOmax.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός θα εξετάσει ενδελεχώς εσάς ή το παιδί σας για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται πολύ συχνά (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες) και σχετίζονται με τη θεραπεία με INOmax, περιλαμβάνουν:

- Χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνά (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 100 χρήστες) και σχετίζονται με τη θεραπεία με INOmax, περιλαμβάνουν:

- χαμηλή αρτηριακή πίεση, απουσία αέρα στους πνεύμονες ή κατάρρευση πνευμόνων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν αλλά όχι συχνά (επηρεάζουν μεταξύ 1 στους 100 χρήστες και 1 στους 1000 χρήστες) είναι:

- αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης και συνεπώς μείωση της δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

- Βραδυκαρδία (χαμηλή καρδιακή συχνότητα) ή πολύ χαμηλή ποσότητα οξυγόνου στο αίμα (αποκορεσμός οξυγόνου/υποξαιμία) λόγω απότομης διακοπής της θεραπείας,
- Πονοκέφαλος, ζάλη, ξηρός λαιμός ή δυσκολία στην αναπνοή έπειτα από ακούσια έκθεση του περιβάλλοντα αέρα σε μονοξείδιο του αζώτου (π.χ. διαρροή από τον εξοπλισμό ή τον κύλινδρο).

Αν αισθανθείτε πονοκέφαλο ενώ βρίσκεστε κοντά στο παιδί σας το οποίο λαμβάνει INOmax θα πρέπει να ενημερώσετε άμεσα το προσωπικό.

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες επιμένει ή εάν παρατηρήσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ακόμα και μετά το πέρας της νοσηλείας σας ή του παιδιού σας στο νοσοκομείο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλλάσετε το INOmax

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μόνο προσωπικό του νοσοκομείου μπορεί να χρησιμοποιεί και να χειρίζεται τη θεραπεία με INOmax.

- Οι κύλινδροι INOmax πρέπει να φυλάσσονται σε ασφαλές μέρος προοκειμένου να προστατεύονται από πτώση και συνεπώς να αποτρέπεται η ενδεχόμενη πρόκληση βλάβης.
- Το INOmax θα πρέπει να χρησιμοποιείται και να χορηγείται αποκλειστικά από προσωπικό που είναι ειδικά εκπαιδευμένο στη χρήση και το χειρισμό του INOmax.

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό κυλίνδρων αερίου υπό πίεση. Η αποθήκευση θα γίνει υπό την επίβλεψη των ειδικών του νοσοκομείου. Οι κύλινδροι αερίου μπορούν να αποθηκεύονται σε καλά αεριζόμενες αίθουσες ή σε αεριζόμενα υπόστεγα, όπου θα είναι προστατευμένοι από τη βροχή και την άμεση ηλιακή ακτινοβολία.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

Φύλαξη στο φαρμακολογικό τμήμα.

Οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να φυλάσσονται σε εύαερο, καθαρό και ασφαλή χώρο, που είναι μόνο για τη φύλαξη φαρμακευτικών αερίων. Ένα μέρος του χώρου αυτού, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αποθήκευση των κυλίνδρων αερίου του μονοξειδίου του αζώτου.

Φύλαξη στο ιατρικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να τοποθετούνται σε χώρο εξοπλισμένο με το απαραίτητο υλικό ώστε να διατηρούνται σε κατακόρυφη θέση.

Όταν ο κύλινδρος αερίου αδειάσει, δεν πρέπει να απορρίπτεται. Οι κενοί κύλινδροι αερίου συλλέγονται από τον προμηθευτή.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το INOmax

Η δραστική ουσία που εμπεριέχεται στο INOmax είναι το μονοξείδιο του αζώτου 400 ppm mol/mol. Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Το άλλο συστατικό είναι το άζωτο.

Εμφάνιση του INOmax και περιεχόμενα της συσκευασίας.

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Το INOmax διατίθεται σε κυλίνδρους αερίου από αλουμίνιο των 2 και 10 λίτρων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Linde Healthcare AB

Rättarvägen 3

169 68 Solna

Σουηδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen
N - 0409 Oslo
Tlf. +47 81559095
healthcare.no@linde.com

Ελλάδα

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ

Österreich

Linde Gas GmbH

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@inothrapy.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

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

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 633sluzby.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 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

INOmax 800 ppm mol/mol Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο. Μονοξείδιο του αζώτου

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε ενότητα 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το INOmax και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το INOmax
5. Πώς χορηγείται το INOmax
6. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το INOmax
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το INOmax και ποια είναι η χρήση του

Το INOmax περιέχει μονοξείδιο του αζώτου, ένα αέριο που προορίζεται για τη θεραπεία:

- νεογνών με πνευμονική ανεπάρκεια που σχετίζεται με υψηλή αρτηριακή πίεση των πνευμόνων, πάθηση που είναι γνωστή και ως υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια. Όταν εισπνέεται αυτό το μίγμα αερίων μπορεί να βελτιώσει τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του οξυγόνου που εισέρχεται στο αίμα του βρέφους σας.
- νεογνών, βρεφών, παιδιών, εφήβων ηλικίας 0-17 ετών και ενηλίκων με υψηλή αρτηριακή πίεση των πνευμόνων, η οποία σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση στην καρδιά. Αυτό το μίγμα αερίων μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία της καρδιάς και να αυξήσει τη ροή του αίματος διαμέσου των πνευμόνων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του οξυγόνου που εισέρχεται στο αίμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το INOmax

Μην χρησιμοποιήσετε το INOmax

- Αν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στο μονοξείδιο του αζώτου ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του INOmax. (Βλ. παράγραφο 6 για "περισσότερες πληροφορίες", όπου παρέχεται η πλήρης λίστα των συστατικών).
- Εάν σας έχουν πει ότι εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) έχετε μη φυσιολογική καρδιακή κυκλοφορία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να μην είναι πάντα αποτελεσματικό, συνεπώς να θεωρούνται απαραίτητες άλλες θεραπείες για εσάς ή το παιδί σας.

Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ενδέχεται να επηρεάσει τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος. Αυτό θα παρακολουθείται μέσω δειγμάτων αίματος και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου.

Το μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να αντιδράσει με το οξυγόνο, σχηματίζοντας διοξείδιο του αζώτου, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει ερεθισμό του αεραγωγού. Ο γιατρός σας ή ο γιατρός του παιδιού σας θα αναλάβει την παρακολούθηση του διοξειδίου του αζώτου και σε περίπτωση αυξημένων τιμών, η θεραπεία με INOmax θα προσαρμοστεί, μειωθεί ανάλογα.

Το εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να ασκήσει μια ήπια επιρροή στα αιμοπετάλια (στοιχεία που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος), τα δικά σας ή του παιδιού σας και να παρατηρηθούν τυχόν σημάδια αιμορραγίας ή αιματώματος. Αν δείτε τυχόν σημάδια ή συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να σχετίζονται με αιμορραγία, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό.

Δεν έχει καταγραφεί σύμπτωμα από εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου σε νεογνά με δυσπλασία όπου το διάφραγμα δεν είναι πλήρως ολοκληρωμένο, αποκαλούμενο 'συγγενής διαφραγματοκήλη'.

Σε νεογνά με ειδικές δυσπλασίες της καρδιάς, τις οποίες οι γιατροί αποκαλούν 'συγγενή καρδιακά ελαττώματα', το εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κυκλοφορίας.

Περιστατικά κατακράτησης υγρού στους πνεύμονες έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με νόσο οφειλόμενη σε λφραγμένη ή στενή φλέβα στους πνεύμονες. Εάν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) εμφανίσετε δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Παιδιά

Το INOmax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης < 34 εβδομάδων.

Άλλα φάρμακα και INOmax

Ο γιατρός θα αποφασίσει πότε θα υποβληθείτε εσείς ή το παιδί σας σε θεραπεία με το INOmax και άλλα φάρμακα και θα επιβλέπει προσεκτικά τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς (ως ασθενής) ή το παιδί σας (ως ασθενής) παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο. Σε αυτά συμπεριλαμβάνεται η πριλοκαΐνη (τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τον πόνο, ο οποίος σχετίζεται με επεμβάσεις ελάχιστου πόνου, π.χ. ράμματα και μικρές χειρουργικές ή διαγνωστικές επεμβάσεις) ή η τρινιτρική γλυκερίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης). Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν είναι δυνατή η μεταφορά επαρκούς ποσότητας οξυγόνου από το αίμα κατά τη λήψη αυτών των φαρμάκων.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται η χρήση του INOmax κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν από τη θεραπεία με το INOmax εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

Το INOmax περιέχει Άζωτο

3. Πώς χορηγείται το INOmax

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση του INOmax και θα χορηγήσει το INOmax στους πνεύμονές σας ή στους πνεύμονες του παιδιού σας με τη βοήθεια ενός συστήματος ειδικά σχεδιασμένου για τη χορήγηση του αερίου αυτού. Αυτό το σύστημα χορήγησης διασφαλίζει τη χορήγηση της σωστής ποσότητας μονοξειδίου του αζώτου, αραιώνοντας το INOmax με μίγμα οξυγόνου/αέρα αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Για τη δική σας ασφάλεια ή την ασφάλεια του παιδιού σας, τα συστήματα χορήγησης που προορίζονται για τη χορήγηση του INOmax διαθέτουν συσκευές που μετρούν συνεχώς την ποσότητα του μονοξειδίου του αζώτου, του οξυγόνου και του διοξειδίου του αζώτου (χημική ένωση που σχηματίζεται κατά την ανάμιξη μονοξειδίου του αζώτου και οξυγόνου) που χορηγείται στους πνεύμονες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει το χρονικό διάστημα που θα διαρκέσει η θεραπεία σας ή του παιδιού σας με το INOmax.

Το INOmax χορηγείται σε δόση των 10 έως 20 ppm, (μέγιστη δόση 20 ppm σε παιδιά και 40 ppm σε ενήλικες) μέρη ανά εκατομμύριο του αερίου που εισπνέετε εσείς ή το παιδί σας. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση πρέπει να αναζητείται. Η θεραπεία συνήθως απαιτείται για 4 περίπου ημέρες σε νεογνά με πνευμονική ανεπάρκεια που σχετίζεται με υψηλή πίεση στους πνεύμονες. Σε παιδιά και ενήλικες με υψηλή πνευμονική αρτηριακή πίεση, σε σύνδεση με εγχείριση της καρδιάς, το INOmax συνήθως χορηγείται για 24-48 ώρες. Ωστόσο, η θεραπεία με INOmax ενδέχεται να διαρκέσει περισσότερο.

Αν εσείς ή το παιδί σας λάβετε μεγαλύτερη δόση INOmax από την επιτρεπόμενη

Η υπερβολική εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου ενδέχεται να επηρεάσει τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος. Αυτό θα παρακολουθείται μέσω δειγμάτων αίματος και εφόσον απαιτείται, η δόση του INOmax θα μειωθεί και θα εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμάκων όπως είναι η βιταμίνη C, το κυανό του μεθυλαινίου ή τελικά η μετάγγιση αίματος, προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το INOmax

Η θεραπεία με το INOmax δεν πρέπει να διακόπτεται αιφνιδίως. Σε περίπτωση αιφνίδιας διακοπής της θεραπείας με το INOmax χωρίς προηγούμενη μείωση της δόσης, παρατηρείται χαμηλή αρτηριακή πίεση ή νέα αύξηση της πίεσης των πνευμόνων.

Στο τέλος της θεραπείας, ο γιατρός θα μειώσει σταδιακά την ποσότητα του INOmax που χορηγείται, σε εσάς ή το παιδί σας ώστε η πνευμονική κυκλοφορία να μπορεί να προσαρμοστεί στο οξυγόνο/αέρα χωρίς το INOmax. Συνεπώς, ενδέχεται να περάσουν μία ή δύο ημέρες πριν εσείς ή το παιδί σας διακόψετε εντελώς τη θεραπεία με INOmax.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός θα εξετάσει ενδελεχώς εσάς ή το παιδί σας για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται πολύ συχνά (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες) και σχετίζονται με τη θεραπεία με INOmax, περιλαμβάνουν:

- Χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνά (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 100 χρήστες) και σχετίζονται με τη θεραπεία με INOmax, περιλαμβάνουν:

- χαμηλή αρτηριακή πίεση, απουσία αέρα στους πνεύμονες ή κατάρρευση πνευμόνων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν αλλά όχι συχνά (επηρεάζουν μεταξύ 1 στους 100 χρήστες και 1 στους 1000 χρήστες) είναι:

- αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης και συνεπώς μείωση της δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

- Βραδυκαρδία (χαμηλή καρδιακή συχνότητα) ή πολύ χαμηλή ποσότητα οξυγόνου στο αίμα (αποκορεσμός οξυγόνου/υποξαιμία) λόγω απότομης διακοπής της θεραπείας,
- Πονοκέφαλος, ζάλη, ξηρός λαιμός ή δυσκολία στην αναπνοή έπειτα από ακούσια έκθεση του περιβάλλοντα αέρα σε μονοξείδιο του αζώτου (π.χ. διαρροή από τον εξοπλισμό ή τον κύλινδρο).

Αν αισθανθείτε πονοκέφαλο ενώ βρίσκεστε κοντά στο παιδί σας το οποίο λαμβάνει INOmax θα πρέπει να ενημερώσετε άμεσα το προσωπικό.

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες επιμένει ή εάν παρατηρήσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ακόμα και μετά το πέρας της νοσηλείας σας ή του παιδιού σας στο νοσοκομείο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλλάσετε το INOmax

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μόνο προσωπικό του νοσοκομείου μπορεί να χρησιμοποιεί και να μεταχειρίζεται τη θεραπεία με INOmax.

- Οι κύλινδροι INOmax πρέπει να φυλάσσονται σε ασφαλές μέρος προκειμένου να προστατεύονται από πτώση και συνεπώς να αποτρέπεται η ενδεχόμενη πρόκληση βλάβης.
- Το INOmax θα πρέπει να χρησιμοποιείται και να χορηγείται αποκλειστικά από προσωπικό που είναι ειδικά εκπαιδευμένο στη χρήση και μεταχείριση του INOmax.

Πρέπει να ακολουθούνται όλοι οι κανονισμοί που αφορούν το χειρισμό κυλίνδρων αερίου υπό πίεση. Η αποθήκευση θα γίνει υπό την επίβλεψη των ειδικών του νοσοκομείου. Οι κύλινδροι αερίου μπορούν να αποθηκεύονται σε καλά αεριζόμενες αίθουσες ή σε αεριζόμενα υπόστεγα, όπου θα είναι προστατευμένοι από τη βροχή και την άμεση ηλιακή ακτινοβολία.

Η ανατάραξη ή η πτώση των κυλίνδρων αερίων θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ θα πρέπει να προστατεύονται από τυχόν εύφλεκτα ή οξειδωτικά υλικά, από πηγές θερμότητας ή ανάφλεξης, καθώς και από την υγρασία.

Φύλαξη στο φαρμακολογικό τμήμα.

Οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να φυλάσσονται σε ευάερο, καθαρό και ασφαλή χώρο, που είναι μόνο για τη φύλαξη φαρμακευτικών αερίων. Ένα μέρος του χώρου αυτού, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αποθήκευση των κυλίνδρων αερίου του μονοξειδίου του αζώτου.

Φύλαξη στο ιατρικό τμήμα

Οι κύλινδροι αερίου θα πρέπει να τοποθετούνται σε χώρο εξοπλισμένο με το απαραίτητο υλικό ώστε να διατηρούνται σε κατακόρυφη θέση.

Όταν ο κύλινδρος αερίου αδειάσει, δεν πρέπει να απορρίπτεται. Οι κενοί κύλινδροι αερίου συλλέγονται από τον προμηθευτή.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το INOmax

Η δραστική ουσία που εμπεριέχεται στο INOmax είναι το μονοξείδιο του αζώτου 800 ppm mol/mol.

Ένας κύλινδρος αερίου 2 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 307 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Ένας κύλινδρος αερίου 10 λίτρων που έχει πληρωθεί υπό απόλυτη πίεση 155 bar, φέρει 1535 λίτρα αερίου υπό πίεση 1 bar στους 15°C.

Το άλλο συστατικό είναι το άζωτο.

Εμφάνιση του INOmax και περιεχόμενα της συσκευασίας.

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίου 2 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και τυπική βαλβίδα με χειροστρόφαλο.

Κύλινδρος αερίου 10 λίτρων από αλουμίνιο (που αναγνωρίζεται από το κυανοπράσινο αντέρεισμα και το λευκό κυρίως σώμα) πληρωμένος υπό πίεση 155 bar και εξοπλισμένος με βαλβίδα θετικής (υπολειπόμενης) πίεσης από ανοξείδωτο χάλυβα με ειδική σύνδεση εξόδου και βαλβίδα με χειροστρόφαλο για συσκευή INOmeter.

Το INOmax διατίθεται σε κυλίνδρους αερίου από αλουμίνιο των 2 και 10 λίτρων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Σουηδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Norge

Linde Gas AS

Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn
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@inothrapy.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

Postboks 13 Nydalen
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
hctilaus.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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>