

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INOmax, 400 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lämmastikoksiid (NO) 400 ppm mol/mol

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2 liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit

1-baarise rõhu all gaasi

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10 liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit

1-baarise rõhu all gaasi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Meditsiiniline surugaas

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

INOmax koos abistava hingamise ja teiste asjakohaste ravimitega on näidustatud

- ≥ 34 . rasedusnädalal sündinud pulmonaalhüpertensiooni kliiniliste või ehhokardiograafiliste tunnustega respiratoorse hüpoksiaga vastsündinute raviks, et parandada oksügenisatsiooni ja vähendada kehavälise membraanoksügenisatsiooni (ECMO) vajadust.
- täiskasvanute ning vastsündinute, imikute ja väikelaste, 0–17-aastaste laste südamekirurgiaga seotud peri- ja postoperatiivse pulmonaalhüpertensiooni ravis, et vähendada selektiivselt pulmonaalarteri rõhku ja parandada parempoolset ventrikulaarset funktsiooni ja oksügenisatsiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastsündinutel (PPHN)

Lämmastikoksiidi kasutamine peab toimuma vastsündinute intensiivravis kogenud arsti järelevalve all. Kasutamisel tuleb piirduda nende vastsündinute osakondadega, mis on saanud piisava väljaõppe lämmastikoksiidi manustamissüsteemi kasutamise osas. INOmax'i tuleb manustada ainult vastavalt neonatoloogi ettekirjutusele.

INOmax'i tuleb kasutada ventilatsiooni saavatel vastsündinutel, kes eeldatavalt vajavad toetusravi >24 tundi. INOmax'i tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. See hõlmab normaalsel rahulikul hingamisel kopsu läbiva õhuhulga/rõhu optimeerimist ja kopsu aktiveerimist (surfaktant, kõrgsagedusventileerimine ja positiivne lõppekspiratsiooni rõhk (PEEP)).

Südameoperatsiooniga seotud pulmonaalhüpertensioon

Lämmastikoksiidi ravi määramist peab juhendama arst, kellel on kogemusi südame-veresoonkonna anesteesia ja intensiivravi osas. Ravi määramine peab piirnema ainult nende südame-veresoonkonna haiguste raviüksustega, mis on saanud vastava väljaõppe lämmastikoksiidi raviks. INOmax'i tohib manustada ainult anesthesioloogi või intensiivraviarsti ettekirjutuse kohaselt.

Annustamine

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastsündinutel (PPHN)

INOMax'i soovitatavaks maksimaalseks annuseks on 20 ppm ja seda annust ei tohi ületada. Kliinilistes uuringutes oli lähteannuseks 20 ppm. Alustades niipea kui võimalik, tuleb 4...24 ravitunni jooksul annust vähendada 5 ppm-ni eeldusel, et arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav. Sissehingatava lämmastikoksiidi ravi tuleb jätkata 5 ppm juures seni, kuni vastsündinu oksügenisatsioon on paranenud nii, et FiO_2 (sissehingatud hapniku fraktsioon) on $<0,60$.

Ravi võib jätkata kuni 96 tundi või seni, kuni põhiline hapniku desaturatsioon on lahenenud ja vastsündinu on valmis INOMax'i ravist võõrutamiseks. Ravi kestus varieerub, kuid on harilikult lühem kui neli päeva. Juhul kui ravivastus sissehingatavale lämmastikoksiidile puudub, vt lõik 4.4.

Võõrutamine

INOMax'ist võõrutamist tuleb proovida siis, kui abistavat hingamist on oluliselt vähendatud või pärast 96-tunnist ravi. Kui inhaleeritava lämmastikoksiidiga ravi on otsustatud lõpetada, tuleb 30 minutiks kuni 1 tunniks vähendada annust 1 ppm-ni. Kui INOMax'i manustamisel 1 ppm juures ei esine oksügenisatsioonis muutusi, tuleb FiO_2 suurendada 10% võrra, INOMax'i manustamine lõpetatakse ja vastsündinuid jälgitakse hoolikalt hüpokseemia tekke suhtes. Kui oksügenisatsioon langeb $>20\%$, tuleb jätkata INOMax ravi 5 ppm juures ja kaaluda INOMax ravi lõpetamist uuesti 12...24 tunni järel. Imikud, keda ei saa 4nda ravipäeva lõpuks INOMax'ist võõrutada, tuleb kaasuvate haiguste diagnoosimiseks hoolikalt läbi vaadata.

Südamekirurgiaga seotud pulmonaalhüpertensioon

INOMax'i tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. Kliinilistes uuringutes on INOMax'i manustatud perioperatiivselt lisaks teistele standardsetele ravirežiimidele, sealhulgas inotroopsed ja vasoaktiivsed ravimid. INOMax'i manustamisel tuleks hoolikalt jälgida hemodünaamikat ja oksügenisatsiooni.

Vastsündinud, imikud ja väikelapsed, lapsed ja noorukid vanuses 0–17 aastat:

Inhaleeritava lämmastikoksiidi lähteannus on 10 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 20 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Kliinilised andmed soovitava annuse kohta patsientidel vanuses 12–17 aastat on piiratud.

Täiskasvanud:

Inhaleeritava lämmastikoksiidi lähteannus on 20 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 40 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Inhaleeritava lämmastikoksiidi toime on kiire, pulmonaalarteri rõhu vähenemist ja oksügenisatsiooni paranemist on näha 5–20 minuti jooksul. Ebapiisava vastuse korral võib annust tiitrida pärast vähemalt 10 minuti möödumist.

Kui pärast 30-minutilist ravikatset ei ilmne kasulikku füsioloogilist mõju, tuleks kaaluda ravi lõpetamist.

Pulmonaalse rõhu alandamiseks võib ravi võib alustada perioperatiivse protsessi mistahes hetkel. Kliinilistes uuringutes alustati ravi sageli enne eraldamist tehisvereringeaparaadist. Inhaleeritud NO-d on perioperatiivselt antud kuni 7-päevase perioodi vältel, aga tavaline raviaeg on 24 kuni 48 tundi.

Võõrutamine

INOMax'ist võõrutamist tuleks proovida niipea kui hemodünaamika on stabiliseerinud, koos võõrutamisega ventilaatorist ja inotroopsest toest. Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võõrutamist tuleb läbi viia samm-sammult. INOMax'i annust tuleb astmeliselt vähendada kuni 1 ppm-ni 30 minutiks, jälgides pidevalt süsteemset ja tsentraalset rõhku, ning seejärel kinni keerata. Võõrutamist tuleks proovida vähemalt iga 12 tunni järel, kui patsient on madala lämmastikoksiidi annuse korral stabiilne.

Liiga kiire võõrutamine inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu uut tõusu koos kaasneva ringvoolu ebastabiilsusega.

Lapsed

INOMax'i ohutus ja tõhusus enneaegsetel, enne 34. rasedusnädalat sündinud lastel pole veel kinnitust leidnud. Hetkel olemasolevad andmed on toodud lõigus 5.1, kuid soovitusi doseerimiseks ei anta.

Manustamisviis

Endotracheopulmonaarsel kasutamisel

Lämmastikoksiidi manustatakse patsientidele mehaanilise ventilaatori kaudu pärast lahjendamist hapniku/õhu seguga, kasutades lämmastikoksiidi registreeritud (CE-märgistusega) manustamissüsteemi. Enne ravi alustamist veenduge, et seade on seadistatud vastavalt balloonis oleva gaasi kontsentratsioonile.

Manustamissüsteem peab sõltumata ventilaatorist kindlustama püsiva inhaleeritava INOMax'i kontsentratsiooni. Vastsündinute katkematu vooluga ventilaatoriga on see saavutatav, kui INOMax'i infundeeritakse madala voo ventilaatori torustiku sissehingamisvoolikusse. Vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimist võib seostada teravikega lämmastikoksiidi kontsentratsioon. Lämmastikoksiidi jaotussüsteem vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimiseks peab olema küllaldane, et vältida teravikke lämmastikoksiidi kontsentratsioonis.

Sissehingatava INOMax'i kontsentratsiooni tuleb pidevalt mõõta patsiendi lähedalt torustiku sissehingamisosast. Samast kohast tuleb mõõta ka lämmastikdioksiidi (NO₂) kontsentratsiooni ja FiO₂, kasutades kalibreeritud ja registreeritud (CE-märgistusega) seireseadmeid. Patsiendi ohutuse tagamiseks tuleb paigaldada asjakohased hääreseadeldised INOMax'i (± 2 ppm määratud annusest), NO₂ (1 ppm) ja FiO₂ ($\pm 0,05$) jaoks. INOMax gaasiballooni rõhk peab olema nähtav, võimaldamaks õigeaegset gaasiballooni vahetamist ilma tahtmatute kadudeta, ja tagavara gaasiballoonid peavad olema õigeaegseks vahetamiseks kättesaadavad. INOMax ravi peab võimaldama manuaalselt ventileerida nt imemisel, patsiendi transportimisel ja elustamisel.

Süsteemirikke või seinakontakti elektrikatkestuse korral peavad olema kättesaadavad elektrivarustuse abipatarei ja lämmastikoksiidi manustamise reservsüsteem. Seireseadmestiku elektrivarustus peab olema manustamisseadmest sõltumatu.

Lämmastikoksiidi toime ülemmäär (keskmise toime) personalile, mis on määratletud tööseadusandlusega, on enamikus riikides 25 ppm 8 tunni jooksul (30 mg/m³) ja vastav NO₂ määr on 2...3 ppm (4...6 mg/m³).

Manustamisalane väljaõpe

Haiglapersonali väljaõppe põhielemendid on järgmised.

Õige ülespanek ja ühendused

- Ühendused gaasiballooni ja patsiendi hingamisaparaadi ventilaatoriga

Kasutamine

- Kasutamiseelsete kontrolltoimingute loetelu (toiminguid, mis on nõutavad vahetult enne iga patsiendi ventileerimist, et kindlustada süsteemi õige töötamine ja selle puhastamine NO₂-st)
- Seadme seadistamine lämmastikoksiidi õige kontsentratsiooni manustamiseks
- NO, NO₂ ja O₂ seireseadmete ülemise ja alumise häirepiiri seadistamine
- Manuaalse manustamise tagavarasüsteemi kasutamine
- Gaasiballoonide ja puhastussüsteemi õige vahetamise toimingud
- Avariisignalisaatorid
- NO, NO₂ ja O₂ seireseadme kalibreerimine
- Süsteemi igakuised kontrollprotseduurid

Methemoglobiini (MetHb) tekke jälgimine

Võrreldes täiskasvanutega on vastsündinutel ja väikelastel methemoglobiini reduktaasi aktiivsus vähenenud. Methemoglobiini taset tuleb mõõta ühe tunni jooksul pärast INOmax'i ravi alustamist, kasutades analüsaatorit, mis suudab eristada lootehemoglobiini methemoglobiinist. Kui see on >2,5%, tuleb vähendada INOmax'i annust ja kaaluda võib pidurdusainete, nt metüleensinise, kasutamist. Kuigi methemoglobiini tase suureneb harva olulisel määral, tuleks ettevaatuse mõttes korrata methemoglobiini mõõtmist iga ühe kuni kahe päeva järel, olenemata esmaselt mõõdetud madalast tasemest.

Täiskasvanud südamekirurgia patsientide korral tuleks methemoglobiini taset mõõta ühe tunni jooksul alates INOmax ravi alustamisest. Kui methemoglobiini fraktsioon tõuseb tasemeni, mis võib ohustada piisavat hapnikuvarustust, siis tuleks INOmax'i annust vähendada ning manustada pidurdusaineid, nagu näiteks metüleensinist.

Lämmastikdioksiidi (NO₂) moodustumise jälgimine

Vahetult enne iga patsiendi ravi alustamist tuleb rakendada asjakohaseid võtteid süsteemi puhastamiseks NO₂-st. NO₂ kontsentratsioon tuleb hoida nii madal kui võimalik ja alati < 0,5 ppm. Kui NO₂ on > 0,5 ppm, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes, NO₂ analüsaator tuleb uuesti kalibreerida ning INOmax'i ja/või FiO₂ tuleb võimalusel vähendada. Kui INOmax'i kontsentratsioonis esineb ootamatu muutus, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes ja analüsaator uuesti kalibreerida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vastsündinud, kes on sõltuvad verevoolu šuntidest paremalt vasakule või olulisel määral vasakult paremale.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ebapiisav reaktsioon

Kui leitakse, et kliiniline reaktsioon on 4-6 tundi pärast INOmax'i ravi alustamist ebapiisav, tuleb kaaluda alljärgnevat.

Patsientide puhul, kes viiakse üle teise haiglasse, tuleb kindlustada lämmastikoksiidi andmise võimalus transpordi ajal, vältimaks nende seisundi halvenemist INOmax'i ravi järsu katkestamise tõttu. Jätkuva halvenemise või paranemise puudumisel tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi, nt võimalusel kehavälist membraanoksügenatsiooni (ECMO), mille määratlevad kohalikel võimalustel põhinevad kriteeriumid.

Patsientide erirühmad

Kliinilistes uuringutes ei ole näidatud inhaleeritava lämmastikoksiidi efektiivsust kaasasündinud diafragmaalsongaga patsientidel.

Ravi inhaleeritava lämmastikoksiidiga võib süvendada südamepuudulikkust vasakult paremale šundi korral. See on tingitud pulmonaalsest vasodilatatsioonist, mille põhjustab sissehingataav lämmastikoksiid ja mille tulemusena juba olemasolev pulmonaalne hüperperfusioon suureneb veelgi,

põhjustades seega potentsiaalselt edasi- või tagasiulatuva rikke. Seetõttu soovitatakse enne lämmastikoksiidi manustamist kopsuarteri kateteriseerimist või tsentraalset hemodünaamika ehhokardiograafilist kontrolli. Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleks kasutada ettevaatlikult komplitseeritud südamerikkega patsientidel, kus pulmonaalarteri kõrge rõhk on tähtis ringvoolu säilitamiseks.

Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleks samuti kasutada ettevaatlikult häiritud vasakpoolse ventrikulaarse funktsiooniga ja kõrgepulmonaalarteri kinnikiilumisrõhuga (PCWP) patsientidel, kuna neil võib esineda suurenenud risk südamerikke tekkimiseks (nt. kopsuõdeem).

Ravi lõpetamine

INOMax'i manustamist ei tohi lõpetada järsku, kuna see võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu (PAP) tõusu ja/või vere oksügenisatsiooni halvenemist (PaO_2). Oksügenisatsiooni halvenemine ja pulmonaalarteri rõhu (PAP) tõus võivad ilmned ka vastsündinutel, kellel puudub nähtav ravivastus INOMax'ile. Inhaleeritavast lämmastikoksiidist tuleb võõrutada ettevaatlikult. Patsientidele, keda transporditakse lissaravi eesmärgil teise raviasutusse ja kellele tuleb jätkuvalt manustada inhaleeritavat lämmastikoksiidi, tuleb transpordi ajaks kindlustada inhaleeritava lämmastikoksiidi piisav varu. Haiget saatval arstil peab olema juurdepääs lämmastikoksiidi manustamise reservsüsteemile.

Methemoglobiini teke

Sissehingatavast lämmastikoksiidist imendub suurem osa süsteemselt. Lämmastikoksiidi lõpp-produktideks vereringes on ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat. Jälgida tuleb methemoglobiini kontsentratsiooni veres (vt lõik 4.2).

NO_2 teke

Lämmastikoksiidi ja hapniku sisaldavates gaasisegudes, tekib kiiresti NO_2 ning sel moel võib lämmastikoksiid põhjustada hingamisteede põletikku ja kahjustust. Lämmastikoksiidi annust tuleb vähendada, kui lämmastikdioksiidi kontsentratsioon ületab 0,5 ppm.

Mõju trombotsüütidele

Loomkatsed on näidanud, et lämmastikoksiid võib mõjutada hemostaasi, mille tulemuseks on veritsusaja pikenemine. Andmed täiskasvanute kohta on vastukäivad ning respiratoorse hüpoksiaga ajaliste ja peaaegu ajaliste vastsündinutega läbiviidud randomiseeritud kontrollitud uuringutes ei ole veritsust põhjustanud komplikatsioonide suurenemist täheldatud.

Hemostaasi regulaarne jälgimine ja veritsusaja mõõtmine on soovitatav juhul, kui INOMax'i manustatakse rohkem kui 24 tunni vältel patsientidele, kellel on funktsionaalne või kvantitatiivne trombotsüütide anomaalia, madal koagulatsioonitegur või kes saavad antikoagulantravi.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Lämmastikoksiidi kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Seetõttu tuleb hoolikalt hinnata venooklusiivse haiguse võimalust, kui kopsuturse nähud tekivad pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel pärast lämmastikoksiidi manustamist. Kui see leiab kinnitust, tuleb ravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta ravimitega pole teostatud.

Olulist kliinilist koostoimet teiste respiratoorse hüpoksia raviks kasutatavate ravimitega ei saa olemasolevatele andmetele toetudes välistada. INOMax'il võib olla methemoglobineemia kujunemisel koosmõju lämmastikoksiidi ühenditega, sh naatriumnitroprussiidi ja nitroglütseriiniga. INOMax'i on ohutult manustatud koos tolasoliini, dopamiini, dobutamiini, steroidide, surfaktandi ja kõrgsagedusventilatsiooniga.

Ravimi kasutamist koos teiste vasodilaatoritega (nt sildenafil) ei ole ulatuslikult uuritud.

Olemasolevate andmete alusel võib ravim avaldada mõju keskvereringele, pulmonaalarteri rõhule ja parema vatsakese talitlusele. Ettevaatlik peab olema inhaleeritava lämmastikoksiidi kasutamisel koos teiste vasodilaatoritega, mis toimivad cGNO või cAMP süsteemis.

Methemoglobiini tekke oht suureneb, kui methemoglobiini kontsentratsiooni teadaolevalt suurendavaid aineid (nt alküülnitraadid ja sulfoonamiidid) manustatakse koos lämmastikoksiidiga. Seetõttu tuleb aineid, mis teadaolevalt tõstavad methemoglobiini taset kasutada inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi ajal ettevaatlikult. Prilokaiin võib nii peroraalsel, parenteraalsel kui ka paiksel manustamisel põhjustada methemoglobineemiat. Ettevaatlik peab olema INOmax'i kasutamisel üheaegselt prilokaiini sisaldavate ravimitega.

Hapniku juuresolekul oksüdeerub lämmastikoksiid kiiresti derivaatideks, mis on bronhiaalepiteelile ja alveolaarsele kapillaarmembraanile toksilised. Peamiseks moodustuvaks ühendiks on lämmastikdioksiid (NO₂) ja see võib hingamisteedes põhjustada põletikku ja kahjustusi. Loomkatsete tulemused viitavad sellele, et väikeses koguses NO₂ -ga kokkupuutumise tagajärjel suureneb vastuvõtlikkus hingamisteede nakkustele. Lämmastikoksiidiga ravi ajal peab NO₂ kontsentratsioon olema <0,5 ppm, kui lämmastikoksiidi annus on <20 ppm. Kui NO₂ kontsentratsioon ületab ükskõik millal 1 ppm, tuleb lämmastikoksiidi annust koheselt vähendada. Vt infot NO₂ seire kohta lõigus 4.2.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed lämmastikoksiidi kasutamisest rasedatel. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Ei ole teada, kas lämmastikoksiidi eritub rinnapiima.

INOmax'i ei tohi kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsuse osas ei ole uuringuid teostatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusala ülevaade

Pärast inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi järsku lõpetamist võib esineda tagasilöögi reaktsioon; oksügenisatsiooni vähenemine ja tsentraalse rõhu tõusmine ning selle tulemusel süsteemse vererõhu alanemine. Tagasilöögi reaktsioon on INOmax'i kliinilisel kasutamisel levinuim kõrvaltoime. Tagasilöök võib toimuda nii ravi algusjärgus kui ka hiljem.

Ühes kliinilises uuringus (NINOS) olid intrakraniaalse verejooksu, IV astme verejooksu, periventrikulaarse leukomalaatsia, ajuinfarkti, antikonvulsantravi vajavate krampide, kopsuverejooksu või seedetrakti verejooksu esinemissagedus ja raskus ravirühmades sarnane.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletakse INOmaxi kõrvaltoimed, mis esinesid 212 vastsündinul (<1 kuu vanused) CINRGI uuringu käigus või turuletulekujärgselt. Esitatud sageduskategooriad tuginevad järgmisele konventsioonile: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1,000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Trombotsüto-peenia ^a	-	Methemoglobineemia ^a	-	-	-
Südame häired	-	-	-	-	-	Bradükardia ^b (ravi järsu katkestamise järel)
Vaskulaarsed häired	-	Hüpotoonia ^{a, b, d}	-	-	-	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	-	Atelektaas ^a	-	-	-	Hüüpoksia ^{b, d} Düspnoe ^c Ebamugavust unne rindkeres ^c Kuiv kurk ^c
Närvisüsteemi häired	-	-	-	-	-	Peavalu ^c Pearinglus ^c

a: Esines kliinilise uuringu käigus

b: Esines turuletulekujärgselt

c: Esines turuletulekujärgselt tervishoiutöötajatel juhuleiuna

d: Turuletulekujärgse ohutusseire (PMSS) andmed, ravimi manustamise järsu lõpetamisega seotud toimed ja/või tarnesüsteemi häired. Pärast inhaleeritava lämmastikoksiid-ravi järsu lõpetamist on kirjeldatud kiirelt kulgevaid tagasilöögi reaktsioone, nt. intensiivistunud pulmonaalset vasokonstriksiooni ja hüüpoksiat, mis viib kardiovaskulaarse kollapsini

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi võib põhjustada methemoglobiini tõusu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas kaudu.

4.9 Üleannustamine

INOMax'i üleannustamine avaldub methemoglobiini ja NO₂ taseme tõusus. NO₂ taseme tõus võib põhjustada ägedat kopsukahjustust. Methemoglobineemia vähendab vereringe võimet transportida hapnikku. Kliinilistes uuringutes raviti NO₂ taset >3 ppm või methemoglobiini taset >7% INOMax'i annuse vähendamise või manustamise lõpetamisega.

Methemoglobineemiat, mis ei taandu pärast ravi vähendamist või lõpetamist, võib vastavalt kliinilisele seisundile ravida intravenoosse C-vitamiini, metüleensinise või vereülekandega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Muud hingamiselundkonna ravimid. ATC-kood: R07AX01.

Lämmastikoksiid on ühend, mida toodavad paljud keharakud. See lõdvestab veresoonte silelihaskude, seondudes tsütosoolse guanülaattsüklaasi heemiosaga, aktiveerides guanülaattsüklaasi ja suurendades tsüklilise guanosiin-3',5'-monofosfaadi rakusiseseid tasemeid, mis kutsub esile vasodilatatsiooni.

Lämmastikoksiid tekitab sissehingamisel selektiivse pulmonaalse vasodilatatsiooni.

INOMax näib suurendavat arteriaalse hapniku (PaO_2) partsiaalset rõhku, laiendades kopsuveresooni kopsu paremini ventileeritavates osades, jaotades kopsuvereringe ümber kopsu madala ventileerituse/perfusiooni (V/Q) määraga piirkondadest normaalse määraga piirkondadesse.

Vastsündinute persisteriv pulmonaalhüpertensioon (PPHN) esineb primaarse arengudefektina või põhjustatuna sekundaarselt teistest haigustest, nt mekooniumi aspiratsiooni sündroomist (MAS), kopsupõletikust, sepsisest, hüaliinmembraantõvest, kaasasündinud diafragmaalsongast (CDH) ja pulmonaalhüpoplaasiast. Nende seisundite korral esineb kõrge kopsuveresoonte resistentsus (PVR), mille tulemusena tekib hüpokseemia *ductus arteriosus* 'e ja/või *foramen ovale* šundist paremalt vasakule (*right-to-left*). Pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinute puhul võib INOMax parandada oksügenatsiooni (nagu näitab PaO_2 oluline tõus).

INOMax'i efektiivsust on uuritud erinevate etioloogiatega respiratoorse hüpoksiaga ajaliste ja peaaegu ajaliste vastsündinute puhul.

NINOS uuringus randomiseeriti 235 respiratoorse hüpoksiaga vastsündinut, kes said lämmastikoksiidi koos 100% O_2 ($n = 114$) või ilma selleta ($n = 121$), enamik neist lähtekontsentratsiooniga 20 ppm keskmise manustamisajaga 40 tundi, võimalusel koos võõrutamisega madalatel annustel. Selle randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga katse eesmärgiks oli määratleda, kas sissehingatud lämmastikoksiid vähendab surmajuhtude esinemist ja/või kehavälise membraanoksügenatsiooni (ECMO) vajadust. Vastsündinutel, kellel esines 20 ppm juures vähem kui täielik ravivastus, hinnati ravivastust 80 ppm lämmastikoksiidile või kontrollgaasile. Surmajuhtude esinemise ja/või ECMO alustamise kombineeritud esinemissagedus (prospektiivne määratletud esmane tulemusnäitaja) näitas lämmastikoksiidi ravirühma olulist eelist (46% vs 64%, $p = 0,006$). Lisaks viitasid andmed täiendava kasu puudumisele lämmastikoksiidi suurema annuse korral. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane. 18...24 kuu vanuses tehtud järelkontrolli tulemused vaimse, motoorse, audioloogilise ja neuroloogilise leiu hindamise osas olid kahes rühmas sarnased.

CINRGI uuringus randomiseeriti 186 ajalist ja peaaegu ajalist respiratoorse hüpoksiaga ja kopsude hüpoplaasiata vastsündinut, kes said kas INOMax'i ($n = 97$) või lämmastikgaasi (platseebo, $n = 89$) lähtekontsentratsiooniga 20 ppm koos võõrutamisega 5 ppm-ni pärast 4...24 tundi, keskmise manustamisajaga 44 tundi. Prospektiivselt määratletud esmaseks tulemusnäitajaks oli ECMO vajadus. INOMax'i saanud rühma vastsündinud vajasis võrreldes kontrollrühmaga märgatavalt vähem ECMO-d (31% vs 57%, $p < 0,001$). INOMax'i rühmal oli märgatavalt paranenud oksügenisatsioon (mõõdetuna PaO_2 -s), OI ja alveolaar-arteriaalne gradient (kõigi näitajate puhul $p < 0,001$). INOMax'iga ravitud 97 patsiendist kahel (2%) lõpetati uuringuravimi manustamine methemoglobiini taseme tõttu $>4\%$. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja hulk oli kahes uuringurühmas sarnane.

Südamekirurgia patsientidel on sageli märgatud pulmonaalarteri rõhu tõusu pulmonaalse vasokonstriksiooni tõttu. On leitud, et inhaleeritav lämmastikoksiid vähendab valikuliselt pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja suurenenud pulmonaalarteri rõhku. See võib tõsta parema vatsakese väljavoolu fraktsiooni. See omakorda parandab vereringet ja oksügenisatsiooni pulmonaalses vereringes.

INOT27 uuringus randomiseeriti 795 respiratoorse hüpoksiaga enneaegset last (sündinud enne 29. rasedusnädalat), kes said kas INOMax'i ($n=395$) annuses 5 ppm või lämmastikku (platseebo $n = 400$), alates esimesest 24 elutunnist ja neid raviti vähemalt 7 päeva, kuni 21 päeva. Esmane tulemusnäitaja

ehk surmajuhtude või BPD tõhususe kombineeritud tulemused 36. rasedusnädalal ei näidanud märgatavat erinevust rühmade vahel, isegi mitte rasedusnädalate arvu kohanduse kasutamisel kovariandina ($p=0,40$) või sünnikaalu kasutamisel kovariandina ($p=0,41$). Intraventrikulaarse verejooksu üldine esinemissagedus oli iNO raviga lastel 114 (28,9%), seevastu kontrollrühma vastsündinutel oli see 91 (22,9%). Üldine surmade arv 36. nädalal oli veidi kõrgem iNO rühmas; 53/395 (13,4%), kontrollrühmas oli see 42/397 (10,6%). INOT25 uuring, milles uuriti iNO toimet enneaegsetel hüpoksiaga vastsündinutel, ei näidanud paremaid tulemusi ellujäänutel, kellel BPD puudus. Selles uuringus ei leitud erinevusi IVH või surma esinemissageduse osas. BALLR1 uuring, milles samuti hinnati iNO toimet enneaegsetel vastsündinutel, kuid kus iNO lähtekontsentratsiooniga 20 ppm alustati 7. päeval, andis tulemuseks oluliselt suurema arvu 36. rasedusnädalal sündinud ja ellujäänud vastsündinuid, kellel BPD puudus, s.t 121 (45% vs 95 (35,4%) $p<0,028$. Selles uuringus ei märgatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Lämmastikoksiid reageerib keemiliselt hapnikuga, moodustades lämmastikdioksiidi.

Lämmastikoksiidil on paaritu elektron, mis muudab molekuli reaktiivseks. Bioloogilises koes võib lämmastikoksiid moodustada koos superoksiidiga (O_2^-) ebastabiilse ühendi peroksünitriti, mis võib edasise redoksreaktsiooni kaudu põhjustada koekahjustuse. Lisaks sellele on lämmastikoksiidil afiinsus metalloproteiinidele, mistõttu ta võib reageerida ka SH-rühmaga moodustades valkudega nitrosüülühendeid. Lämmastikoksiidi keemilise reaktsioonivõime kliiniline tähendus koes ei ole teada. Uuringud osutavad, et lämmastikoksiid on pulmonaalseid farmakodünaamilisi toimeid nii madalate hingamisteesiseste kontsentratsioonide juures kui 1 ppm.

Euroopa Ravimiamet ei nõua enam tulemuste esitamist INOmax'i uuringute kohta, mis hõlmavad persisterivat pulmonaalhüpertensiooni või muud pulmokardiaalset haigust põdevaid lapsi. Lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lämmastikoksiidi farmakokineetikat on uuritud täiskasvanutel. Pärast sissehingamist imendub lämmastikoksiid süsteemselt. Suurem osa sellest läbib kopsukapillaare, kus see ühineb hemoglobiiniga, mis on 60...100% hapnikuga küllastatud. Sellisel hapnikuga küllastatuse tasemel ühineb lämmastikoksiid peamiselt oksühemoglobiiniga, moodustades methemoglobiini ja nitraadi. Kui hapnikuga küllastatus on madal, võib lämmastikoksiid ühineda desoksühemoglobiiniga, moodustades ebapüsivalt nitrosüülhemoglobiini, mis konverteeritakse hapniku toimel lämmastikoksiidideks ja methemoglobiiniks. Pulmonaalsüsteemis võib lämmastikoksiid ühineda hapniku ja veega, moodustades vastavalt lämmastikdioksiidi ja nitriti, mis reageerivad oksühemoglobiiniga, moodustades methemoglobiini ja nitraadi. Seetõttu on lämmastikoksiidi vereringesse minevateks lõpp-produktideks ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat.

Methemoglobiini tekke eelsoodumust on uuritud hingamispuudulikkusega vastsündinutel toimeaja ja lämmastikoksiidi kontsentratsiooni funktsioonina. Methemoglobiini kontsentratsioonid suurenevad lämmastikoksiidi manustamise tingimustes esimese 8 tunni jooksul. Keskmise methemoglobiini tase jäi platseebo- ning 5 ppm ja 20 ppm INOmax'i rühmades alla 1%, kuid 80 ppm INOmax'i rühmas ulatus umbes 5%-ni. Methemoglobiini tase $>7\%$ saavutati ainult neil patsientidel, kes said 80 ppm, mis moodustas 35% rühmast. Methemoglobiini maksimaalse tasemeni jõudmise keskmine aeg oli neil 13 patsiendil 10 ± 9 (standardhälve) tundi (keskmise: 8 tundi), kuid üks patsientidest ei ületanud 7% enne 40 tundi.

Lämmastikoksiidi peamiseks uriini erituvaks metaboliidiks on nitraat, moodustades $>70\%$ sissehingatud lämmastikoksiidi annusest. Nitraat eemaldatakse plasmast neerude kaudu kiirusega, mis läheneb glomerulaarfiltratsiooni kiirusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Äge toksilisus on seotud methemoglobiini kontsentratsiooni suurenemisest tingitud anoksiaga.

Lämmastikoksiid on mõnes eksperimentaalses süsteemis osutunud genotoksiliseks.

Rottide puhul, inhalatsioonil mitte üle soovitatava annuse (20 ppm) 20 tundi/päevas kuni kahe aasta jooksul, ei ole uuringud näidanud kartsinogeenset toimet. Suuremate annuste mõju ei ole uuritud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid tehtud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lämmastik

6.2 Sobimatus

Hapniku juuresolekul moodustab NO kiiresti NO₂ (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Tuleb järgida rõhu all olevate anumate käsitlemise kõiki eeskirju.

Gaasiballoone hoida hästiventileeritud ruumides või ventileeritud ladudes, kus nad on kaitstud vihma ja otsese päikesevalguse eest.

Gaasiballoone tuleb kaitsta löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

Säilitamine apteegis

Gaasiballoone tuleb hoida õhurikkas, puhtas ja lukustatud ruumis, mis on mõeldud ainult meditsiiniliste gaaside hoidmiseks. Selles ruumis peab olema eraldi ala lämmastikoksiidi gaasiballoonide hoidmiseks.

Säilitamine meditsiiniüksuses

Gaasiballoon tuleb panna asjakohaste, gaasiballooni vertikaalselt hoidvate seadmetega varustatud kohta.

Gaasiballoonide transport

Gaasiballoone tuleb transportida asjakohaste seadmetega, kaitsmaks neid löögi- ja kukkumisohu eest. INOmax'iga ravitavate patsientide haiglasisesel või haiglatevahelisel transportimisel peavad gaasiballoonid olema kinnitatud liikumatult nii, et gaasiballoonid püsivad vertikaalasendis, vältimaks ümberkukkumise või väljastatava gaasikoguse muutumise ohtu. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ka rõhuregulaatori kinnitusele, vältimaks juhuslike tõrgete ohtu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurus:

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käitlemiseks

INOmax'i kasutamise-/käitsemisjuhend

INOmax'i ballooni ühendamisel veenduge, et balloonis oleva gaasi kontsentratsioon vastab süsteemis seadistatud kontsentratsioonile.

Igasuguste õnnetusjuhtumite vältimiseks tuleb rangelt täita alljärgnevat juhendeid:

- enne kasutamist tuleb kontrollida materjalide seisundit
- kukkumise vältimiseks peavad gaasiballoonid olema liikumatult kinnitatud
- kasutamise ajal peab ventiil olema täielikult avatud, avamiseks ei tohi kasutada jõudu
- defektset ventiili ei tohi kasutada ega parandada, tagasta tarnijale/tootjale
- gaasiballooni, mille ventiil ei ole kaitstud korgi või kapsliga, ei tohi kasutada
- kasutada tuleb ISO 5145 standardile vastavat spetsiifilist, meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud 30 mm keermega ühendust ja rõhuregulaatorit, mis talub vähemalt 1,5 korda suuremat rõhku kui gaasiballooni töö rõhk (155 baari)
- rõhuregulaator tuleb enne iga kasutamist läbi puhuda lämmastiku-lämmastikoksiidi seguga, vältimaks lämmastikdioksiidi sissehingamist
- rõhuregulaatorit ei tohi tihendi vigastamise ohu tõttu pingutada tangide abil

Kogu seadmestik, sealhulgas ühendused, torustik ja jaotussüsteemid, mida kasutatakse lämmastikoksiidi manustamisel, peab olema valmistatud selle gaasiga kokkusobivatest materjalidest. Korrosiooni seisukohast lähtudes võib jaotussüsteemi jagada kaheks tsooniks: 1) gaasiballooni ventiilist kuni niisutini (kuiv gaas) ja 2) niisutist kuni suudmikuni (niiske gaas, mis võib sisaldada NO₂). Katsed näitavad, et kuivi lämmastikoksiidisegusid võib kasutada enamiku materjalidega. Lämmastikdioksiidi ja niiskuse olemasolu loovad aga sööbiva keskkonna. Metallist materjalide hulgas võib soovitada ainult roostevaba terast. Testitud polümeeride hulgas, mida võib kasutada lämmastikoksiidi manustamissüsteemides, on polüetüleen (PE) ja polüpropüleen (PP). Kasutada ei tohi butüülkummi, polüamiidi ja polüuretaani. Puhta lämmastikoksiidi ja teiste korrodeerivate gaasidega on laialdaselt kasutatud polütrifluorokloroetüleen, heksafluoropropeen-vinülideen-kopolümeeri ja polütetrafluoretüleen. Neid loetakse sel määral inertseteks, et katsetamist ei nõutud.

Lämmastikoksiidi jaotus läbi gaasiballoon-gaasikeskuse, paikse võrgu või lõppseadmetega lämmastikoksiidi jaotustorustikussüsteemi on keelatud.

Üldiselt ei ole liigse gaasi läbipuhumine vajalik. Küll aga tuleb jälgida õhu kvaliteeti töökohas ning NO ega NO₂/NO_x kontsentratsioonid ei tohi ületada riiklikult kehtestatud ohtlike ainete piirnормi töökohas. Haiglapersonalil on täheldatud INOmax kõrvaltoimeid juhuleiuna (vt lõik 4.8).

Standardse ventiili pöördkäepidemega varustatud balloone ei saa kasutada INOmax'i DSIR-manustamissüsteemiga.

Gaasiballooni hävitamisjuhend

Kui gaasiballoon on tühi, ärge visake seda ära. Tarnija kogub tühjad gaasiballoonid kokku.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 01/08/2001

Müügiloa uuendamise kuupäev: 01/06/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu> .

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INOmax, 800 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lämmastikoksiid (NO) 800 ppm mol/mol

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2 liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit

1-baarise rõhu all gaasi

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10 liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit

1-baarise rõhu all gaasi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Meditsiiniline surugaas

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

INOmax koos abistava hingamise ja teiste asjakohaste ravimitega on näidustatud

- ≥ 34 . rasedusnädalal sündinud pulmonaalhüpertensiooni kliiniliste või ehhokardiograafiliste tunnustega respiratoorse hüpoksiaga vastsündinute raviks, et parandada oksügenisatsiooni ja vähendada kehavälise membraanoksügenisatsiooni (ECMO) vajadust.
- täiskasvanute ning vastsündinute, imikute ja väikelaste, 0–17-aastaste laste südamekirurgiaga seotud peri- ja postoperatiivse pulmonaalhüpertensiooni ravis, et vähendada selektiivselt pulmonaalarteri rõhku ja parandada parempoolset ventrikulaarset funktsiooni ja oksügenisatsiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastsündinutel (PPHN)

Lämmastikoksiidi kasutamine peab toimuma vastsündinute intensiivravis kogenud arsti järeelvalve all. Kasutamisel tuleb piirduda nende vastsündinute osakondadega, mis on saanud piisava väljaõppe lämmastikoksiidi manustamissüsteemi kasutamise osas. INOmax'i tuleb manustada ainult vastavalt neonatoloogi ettekirjutusele.

INOmax'i tuleb kasutada ventilatsiooni saavatel vastsündinutel, kes eeldatavalt vajavad toetusravi >24 tundi. INOmax'i tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. See hõlmab normaalsel rahulikul hingamisel kopsu läbiva õhuhulga/rõhu optimeerimist ja kopsu aktiveerimist (surfaktant, kõrgsagedusventileerimine ja positiivne lõppekspiratsiooni rõhk (PEEP)).

Südameoperatsiooniga seotud pulmonaalhüpertensioon

Lämmastikoksiidi ravi määramist peab juhendama arst, kellel on kogemusi südame-veresoonkonna anesteesia ja intensiivravi osas. Ravi määramine peab piirnema ainult nende südame-veresoonkonna haiguste raviüksustega, mis on saanud vastava väljaõppe lämmastikoksiidi raviks. INOmax'i tohib manustada ainult anesthesioloogi või intensiivraviarsti ettekirjutuse kohaselt.

Annustamine

Persisteeriv pulmonaalhüpertensioon vastsündinutel (PPHN)

INOMax'i soovitatavaks maksimaalseks annuseks on 20 ppm ja seda annust ei tohi ületada. Kliinilistes uuringutes oli lähteannuseks 20 ppm. Alustades niipea kui võimalik, tuleb 4...24 ravitunni jooksul annust vähendada 5 ppm-ni eeldusel, et arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav. Sissehingatava lämmastikoksiidi ravi tuleb jätkata 5 ppm juures seni, kuni vastsündinu oksügenisatsioon on paranenud nii, et FiO_2 (sissehingatud hapniku fraktsioon) on $<0,60$.

Ravi võib jätkata kuni 96 tundi või seni, kuni põhiline hapniku desaturatsioon on lahenenud ja vastsündinu on valmis INOMax'i ravist võõrutamiseks. Ravi kestus varieerub, kuid on harilikult lühem kui neli päeva. Juhul kui ravivastus sissehingatavale lämmastikoksiidile puudub, vt lõik 4.4.

Võõrutamine

INOMax'ist võõrutamist tuleb proovida siis, kui abistavat hingamist on oluliselt vähendatud või pärast 96-tunnist ravi. Kui inhaleeritava lämmastikoksiidiga ravi on otsustatud lõpetada, tuleb 30 minutiks kuni 1 tunniks vähendada annust 1 ppm-ni. Kui INOMax'i manustamisel 1 ppm juures ei esine oksügenisatsioonis muutusi, tuleb FiO_2 suurendada 10% võrra, INOMax'i manustamine lõpetatakse ja vastsündinuid jälgitakse hoolikalt hüpokseemia tekke suhtes. Kui oksügenisatsioon langeb $>20\%$, tuleb jätkata INOMax ravi 5 ppm juures ja kaaluda INOMax ravi lõpetamist uuesti 12...24 tunni järel. Imikud, keda ei saa 4nda ravipäeva lõpuks INOMax'ist võõrutada, tuleb kaasuvate haiguste diagnoosimiseks hoolikalt läbi vaadata.

Südamekirurgiaga seotud pulmonaalhüpertensioon

INOMax'i tuleb kasutada alles pärast abistava hingamise optimeerimist. Kliinilistes uuringutes on INOMax'i manustatud perioperatiivselt lisaks teistele standardsetele ravirežiimidele, sealhulgas inotroopsed ja vasoaktiivsed ravimid. INOMax'i manustamisel tuleks hoolikalt jälgida hemodünaamikat ja oksügenisatsiooni.

Vastsündinud, imikud ja väikelapsed, lapsed ja noorukid vanuses 0–17 aastat:

Inhaleeritava lämmastikoksiidi lähteannus on 10 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 20 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Kliinilised andmed soovitava annuse kohta patsientidel vanuses 12–17 aastat on piiratud.

Täiskasvanud:

Inhaleeritava lämmastikoksiidi lähteannus on 20 ppm (miljondikku osa) inhaleeritavat gaasi. Annust võib suurendada kuni 40 ppm-ni, kui madalam annus ei ole andnud piisavat kliinilist toimet. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus ja võõrutamiseks tuleb annust vähendada 5 ppm-ni, eeldusel et pulmonaalarteri rõhk ja süsteemne arteriaalne oksügenisatsioon on sellise madala annuse korral piisav.

Inhaleeritava lämmastikoksiidi toime on kiire, pulmonaalarteri rõhu vähenemist ja oksügenisatsiooni paranemist on näha 5–20 minuti jooksul. Ebapiisava vastuse korral võib annust tiitrida pärast vähemalt 10 minuti möödumist.

Kui pärast 30-minutilist ravikatset ei ilmne kasulikku füsioloogilist mõju, tuleks kaaluda ravi lõpetamist.

Pulmonaalse rõhu alandamiseks võib ravi võib alustada perioperatiivse protsessi mistahes hetkel. Kliinilistes uuringutes alustati ravi sageli enne eraldamist tehisvereringeaparaadist. Inhaleeritud NO-d on perioperatiivselt antud kuni 7-päevase perioodi vältel, aga tavaline raviaeg on 24 kuni 48 tundi.

Võõrutamine

INOmax'ist võõrutamist tuleks proovida niipea kui hemodünaamika on stabiliseerinud, koos võõrutamisega ventilaatorist ja inotroopsest toest. Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võõrutamist tuleb läbi viia samm-sammult. INOmax'i annust tuleb astmeliselt vähendada kuni 1 ppm-ni 30 minutiks, jälgides pidevalt süsteemset ja tsentraalset rõhku, ning seejärel kinni keerata. Võõrutamist tuleks proovida vähemalt iga 12 tunni järel, kui patsient on madala lämmastikoksiidi annuse korral stabiilne.

Liiga kiire võõrutamine inhaleeritava lämmastikoksiidi ravist võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu uut tõusu koos kaasneva ringvoolu ebastabiilsusega.

Lapsed

INOmax'i ohutus ja tõhusus enneaegsetel, enne 34. rasedusnädalat sündinud lastel pole veel kinnitust leidnud. Hetkel olemasolevad andmed on toodud lõigus 5.1, kuid soovitusi doseerimiseks ei anta.

Manustamisviis

Endotrahheopulmonaarsel kasutamisel

Lämmastikoksiidi manustatakse patsientidele mehaanilise ventilaatori kaudu pärast lahjendamist hapniku/õhu seguga, kasutades lämmastikoksiidi registreeritud (CE-märgistusega) manustamissüsteemi. Enne ravi alustamist veenduge, et seade on seadistatud vastavalt balloonis oleva gaasi kontsentratsioonile.

Manustamissüsteem peab sõltumata ventilaatorist kindlustama püsiva inhaleeritava INOmax'i kontsentratsiooni. Vastsündinute katkematu vooluga ventilaatoriga on see saavutatav, kui INOmax'i infundeeritakse madala voo ventilaatori torustiku sissehingamisvoolikusse. Vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimist võib seostada teravikega lämmastikoksiidi kontsentratsioon. Lämmastikoksiidi jaotussüsteem vahelduva vooluga vastsündinute ventileerimiseks peab olema küllaldane, et vältida teravikke lämmastikoksiidi kontsentratsioonis.

Sissehingatava INOmax'i kontsentratsiooni tuleb pidevalt mõõta patsiendi lähedalt torustiku sissehingamisosast. Samast kohast tuleb mõõta ka lämmastikdioksiidi (NO₂) kontsentratsiooni ja FiO₂, kasutades kalibreeritud ja registreeritud (CE-märgistusega) seireseadmeid. Patsiendi ohutuse tagamiseks tuleb paigaldada asjakohased hääreseadeldised INOmax'i (± 2 ppm määratud annusest), NO₂ (1 ppm) ja FiO₂ ($\pm 0,05$) jaoks. INOmax gaasiballooni rõhk peab olema nähtav, võimaldamaks õigeaegset gaasiballooni vahetamist ilma tahtmatute kadudeta, ja tagavara gaasiballoonid peavad olema õigeaegseks vahetamiseks kättesaadavad. INOmax ravi peab võimaldama manuaalselt ventileerida nt imemisel, patsiendi transportimisel ja elustamisel.

Süsteemirikke või seinakontakti elektrikatkestuse korral peavad olema kättesaadavad elektrivarustuse abipatarei ja lämmastikoksiidi manustamise reservsüsteem. Seireseadmestiku elektrivarustus peab olema manustamisseadmest sõltumatu.

Lämmastikoksiidi toime ülemmäär (keskmise toime) personalile, mis on määratletud tööseadusandlusega, on enamikus riikides 25 ppm 8 tunni jooksul (30 mg/m³) ja vastav NO₂ määr on 2...3 ppm (4...6 mg/m³).

Manustamisalane väljaõpe

Haiglapersonali väljaõppe põhielemendid on järgmised.

Õige ülespanek ja ühendused

- Ühendused gaasiballooni ja patsiendi hingamisaparaadi ventilaatoriga

Kasutamine

- Kasutamiseelsete kontrolltoimingute loetelu (toiminguid, mis on nõutavad vahetult enne iga patsiendi ventileerimist, et kindlustada süsteemi õige töötamine ja selle puhastamine NO₂-st)
- Seadme seadistamine lämmastikoksiidi õige kontsentratsiooni manustamiseks
- NO, NO₂ ja O₂ seireseadmete ülemise ja alumise häirepiiri seadistamine
- Manuaalse manustamise tagavarasüsteemi kasutamine
- Gaasiballoonide ja puhastussüsteemi õige vahetamise toimingud
- Avariisignalisaatorid
- NO, NO₂ ja O₂ seireseadme kalibreerimine
- Süsteemi igakuised kontrollprotseduurid

Methemoglobiini (MetHb) tekke jälgimine

Võrreldes täiskasvanutega on vastsündinutel ja väikelastel methemoglobiini reduktaasi aktiivsus vähenenud. Methemoglobiini taset tuleb mõõta ühe tunni jooksul pärast INOmax'i ravi alustamist, kasutades analüsaatorit, mis suudab eristada lootehemoglobiini methemoglobiinist. Kui see on >2,5%, tuleb vähendada INOmax'i annust ja kaaluda võib pidurdusainete, nt metüleensinine, kasutamist. Kuigi methemoglobiini tase suureneb harva olulisel määral, tuleks ettevaatuse mõttes korrata methemoglobiini mõõtmist iga ühe kuni kahe päeva järel, olenemata esmaselt mõõdetud madalast tasemest.

Täiskasvanud südamekirurgia patsientide korral tuleks methemoglobiini taset mõõta ühe tunni jooksul alates INOmax ravi alustamisest. Kui methemoglobiini fraktsioon tõuseb tasemeni, mis võib ohustada piisavat hapnikuvarustust, siis tuleks INOmax'i annust vähendada ning manustada pidurdusaineid, nagu näiteks metüleensinist.

Lämmastikdioksiidi (NO₂) moodustumise jälgimine

Vahetult enne iga patsiendi ravi alustamist tuleb rakendada asjakohaseid võtteid süsteemi puhastamiseks NO₂-st. NO₂ kontsentratsioon tuleb hoida nii madal kui võimalik ja alati < 0,5 ppm. Kui NO₂ on > 0,5 ppm, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes, NO₂ analüsaator tuleb uuesti kalibreerida ning INOmax'i ja/või FiO₂ tuleb võimalusel vähendada. Kui INOmax'i kontsentratsioonis esineb ootamatu muutus, tuleb manustamissüsteemi kontrollida tõrgete suhtes ja analüsaator uuesti kalibreerida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vastsündinud, kes on sõltuvad verevoolu šuntidest paremalt vasakule või olulisel määral vasakult paremale.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ebapiisav reaktsioon

Kui leitakse, et kliiniline reaktsioon on 4-6 tundi pärast INOmax'i ravi alustamist ebapiisav, tuleb kaaluda alljärgnevat.

Patsientide puhul, kes viiakse üle teise haiglasse, tuleb kindlustada lämmastikoksiidi andmise võimalus transpordi ajal, vältimaks nende seisundi halvenemist INOmax'i ravi järsu katkestamise tõttu. Jätkuva halvenemise või paranemise puudumisel tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi, nt võimalusel kehavälist membraanoksügenatsiooni (ECMO), mille määratlevad kohalikel võimalustel põhinevad kriteeriumid.

Patsientide erirühmad

Kliinilistes uuringutes ei ole näidatud inhaleeritava lämmastikoksiidi efektiivsust kaasasündinud diafragmaalsongaga patsientidel.

Ravi inhaleeritava lämmastikoksiidiga võib süvendada südamepuudulikkust vasakult paremale šundi korral. See on tingitud pulmonaalsest vasodilatatsioonist, mille põhjustab sissehingata

lämmastikoksiid ja mille tulemusena juba olemasolev pulmonaalne hüperperfusioon suureneb veelgi, põhjustades seega potentsiaalselt edasi- või tagasiulatuva rikke. Seetõttu soovitatakse enne lämmastikoksiidi manustamist kopsuarteri kateteriseerimist või tsentraalset hemodünaamika ehhokardiograafilist kontrolli. Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleks kasutada ettevaatlikult komplitseeritud südamerikkega patsientidel, kus pulmonaalarteri kõrge rõhk on tähtis ringvoolu säilitamiseks.

Inhaleeritavat lämmastikoksiidi tuleks samuti kasutada ettevaatlikult häiritud vasakpoolse ventrikulaarse funktsiooniga ja kõrgeenenud pulmonaalarteri kinnikiilumisrõhuga (PCWP) patsientidel, kuna neil võib esineda suurenenud risk südamerikke tekkimiseks (nt. kopsuõdeem).

Ravi lõpetamine

INOMax'i manustamist ei tohi lõpetada järsku, kuna see võib põhjustada pulmonaalarteri rõhu (PAP) tõusu ja/või vere oksügenisatsiooni halvenemist (PaO_2). Oksügenisatsiooni halvenemine ja pulmonaalarteri rõhu (PAP) tõus võivad ilmned ka vastsündinutel, kellel puudub nähtav ravivastus INOMax'ile. Inhaleeritavast lämmastikoksiidist tuleb võõrutada ettevaatlikult. Patsientidele, keda transporditakse lissaravi eesmärgil teise raviasutusse ja kellele tuleb jätkuvalt manustada inhaleeritavat lämmastikoksiidi, tuleb transpordi ajaks kindlustada inhaleeritava lämmastikoksiidi piisav varu. Haiget saatval arstil peab olema juurdepääs lämmastikoksiidi manustamise reservsüsteemile.

Methemoglobiini teke

Sissehingatavast lämmastikoksiidist imendub suurem osa süsteemselt. Lämmastikoksiidi lõpp-produktideks vereringes on ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat. Jälgida tuleb methemoglobiini kontsentratsiooni veres (vt lõik 4.2).

NO_2 teke

Lämmastikoksiidi ja hapnikku sisaldavates gaasisegudes, tekib kiiresti NO_2 ning sel moel võib lämmastikoksiid põhjustada hingamisteede põletikku ja kahjustust. Lämmastikoksiidi annust tuleb vähendada, kui lämmastikdioksiidi kontsentratsioon ületab 0,5 ppm.

Mõju trombotsüütidele

Loomkatsed on näidanud, et lämmastikoksiid võib mõjutada hemostaasi, mille tulemuseks on veritsusaja pikenemine. Andmed täiskasvanute kohta on vastukäivad ning respiratoorse hüpoksiaga ajaliste ja peaaegu ajaliste vastsündinutega läbiviidud randomiseeritud kontrollitud uuringutes ei ole veritsust põhjustanud komplikatsioonide suurenemist täheldatud.

Hemostaasi regulaarne jälgimine ja veritsusaja mõõtmine on soovitatav juhul, kui INOMax'i manustatakse rohkem kui 24 tunni vältel patsientidele, kellel on funktsionaalne või kvantitatiivne trombotsüütide anomaalia, madal koagulatsioonitegur või kes saavad antikoagulantravi.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Lämmastikoksiidi kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Seetõttu tuleb hoolikalt hinnata venooklusiivse haiguse võimalust, kui kopsuturse nähud tekivad pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel pärast lämmastikoksiidi manustamist. Kui see leiab kinnitust, tuleb ravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta ravimitega pole teostatud.

Olulist kliinilist koostoimet teiste respiratoorse hüpoksia raviks kasutatavate ravimitega ei saa olemasolevatele andmetele toetudes välistada. INOMax'il võib olla methemoglobineemia kujunemisel koosmõju lämmastikoksiidi ühenditega, sh naatriumnitroprussiidi ja nitroglütseriiniga. INOMax'i on ohutult manustatud koos tolasoliini, dopamiini, dobutamiini, steroidide, surfaktandi ja kõrgsagedusventilatsiooniga.

Ravimi kasutamist koos teiste vasodilaatoritega (nt sildenafil) ei ole ulatuslikult uuritud. Olemasolevate andmete alusel võib ravim avaldada mõju keskvereringele, pulmonaalarteri rõhule ja

parema vatsakese talitlusele. Ettevaatlik peab olema inhaleeritava lämmastikoksiidi kasutamisel koos teiste vasodilaatoritega, mis toimivad cGNO või cAMP süsteemis.

Methemoglobiini tekke oht suureneb, kui methemoglobiini kontsentratsiooni teadaolevalt suurendavaid aineid (nt alküül-nitraadid ja sulfoonamiidid) manustatakse koos lämmastikoksiidiga. Seetõttu tuleb aineid, mis teadaolevalt tõstavad methemoglobiini taset kasutada inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi ajal ettevaatlikult. Prilokaiin võib nii peroraalsel, parenteraalsel kui ka paikselt manustamisel põhjustada methemoglobineemiat. Ettevaatlik peab olema INOmax'i kasutamisel üheaegselt prilokaiini sisaldavate ravimitega.

Hapniku juuresolekul oksüdeerub lämmastikoksiid kiiresti derivaatideks, mis on bronhiaalepiteelile ja alveoolarsele kapillaarmembraanile toksilised. Peamiseks moodustuvaks ühendiks on lämmastikdioksiid (NO₂) ja see võib hingamisteedes põhjustada põletikku ja kahjustusi. Loomkatsete tulemused viitavad sellele, et väikeses koguses NO₂-ga kokkupuutumise tagajärjel suureneb vastuvõtlikkus hingamisteede nakkustele. Lämmastikoksiidiga ravi ajal peab NO₂ kontsentratsioon olema <0,5 ppm, kui lämmastikoksiidi annus on <20 ppm. Kui NO₂ kontsentratsioon ületab ükskõik millal 1 ppm, tuleb lämmastikoksiidi annust koheselt vähendada. Vt infot NO₂ seire kohta lõigus 4.2.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed lämmastikoksiidi kasutamisest rasedatel. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Ei ole teada, kas lämmastikoksiidi eritub rinnapiima.

INOmax'i ei tohi kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsuse osas ei ole uuringuid teostatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusala ülevaade

Pärast inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi järsku lõpetamist võib esineda tagasilöögi reaktsioon; oksügenisatsiooni vähenemine ja tsentraalse rõhu tõusmine ning selle tulemusel süsteemse vererõhu alanemine. Tagasilöögi reaktsioon on INOmax'i kliinilisel kasutamisel levinuim kõrvaltoime. Tagasilöök võib toimuda nii ravi algusjärgus kui ka hiljem.

Ühes kliinilises uuringus (NINOS) olid intrakraniaalse verejooksu, IV astme verejooksu, periventrikulaarse leukomalaatsia, ajuinfarkti, antikonvulsantravi vajavate krampide, kopsuverejooksu või seedetrakti verejooksu esinemissagedus ja raskus ravirühmades sarnane.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletakse INOmaxi kõrvaltoimed, mis esinesid 212 vastsündinul (<1 kuu vanused) CINRGI uuringu käigus või turuletulekujärgselt. Kuvatud sageduskategooriad tuginevad järgmisele konventsioonile: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1,000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ^a	-	Methemoglobineemia ^a	-	-	-
Südame häired	-	-	-	-	-	Bradükardia ^b (ravi järsu katkestamise järel)
Vaskulaarsed häired	-	Hüpotoonia ^{a, b, d}	-	-	-	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	-	Atelektaas ^a	-	-	-	Hüpoksia ^{b, d} Düspnoe ^c Ebamugavustunne rindkeres ^c Kuiv kurk ^c
Närvisüsteemi häired	-	-	-	-	-	Peavalu ^c Pearinglus ^c

a: Esines kliinilise uuringu käigus

b: Esines turuletulekujärgselt

c: Esines turuletulekujärgselt tervishoiutöötajatel juhuleiuna

d: Turuletulekujärgse ohutusseire (PMSS) andmed, ravimi manustamise järsu lõpetamisega seotud toimed ja/või tarnesüsteemi häired. Pärast inhaleeritava lämmastikoksiid-ravi järsu lõpetamist on kirjeldatud kiirelt kulgevaid tagasilöögi reaktsioone, nt. intensiivistunud pulmonaalset vasokonstriksiooni ja hüpoksiat, mis viib kardiovaskulaarse kollapsini

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Inhaleeritava lämmastikoksiidi ravi võib põhjustada methemoglobiini tõusu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

INOmax'i üleannustamine avaldub methemoglobiini ja NO₂ taseme tõus. NO₂ taseme tõus võib põhjustada ägedat kopsukahjustust. Methemoglobineemia vähendab vereringe võimet transportida hapnikku. Kliinilistes uuringutes raviti NO₂ taset >3 ppm või methemoglobiini taset >7% INOmax'i annuse vähendamise või manustamise lõpetamisega.

Methemoglobineemiat, mis ei taandu pärast ravi vähendamist või lõpetamist, võib vastavalt kliinilisele seisundile ravida intravenoosse C-vitamiini, metüleensinise või vereülekanndega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Muud hingamiselundkonna ravimid. ATC-kood: R07AX01.

Lämmastikoksiid on ühend, mida toodavad paljud keharakud. See lõdvestab veresoonte silelihaskude, seondudes tsütosoolse guanülaatsüklaasi heemiosaga, aktiveerides guanülaatsüklaasi ja suurendades

tsüklilise guanosiin-3',5'-monofosfaadi rakusiseseid tasemeid, mis kutsub esile vasodilatatsiooni. Lämmastikoksiid tekitab sissehingamisel selektiivse pulmonaalse vasodilatatsiooni. INOmax näib suurendavat arteriaalse hapniku (PaO_2) partsiaalset rõhku, laiendades kopsuveresooni kopsu paremini ventileeritavates osades, jaotades kopsuvereringe ümber kopsu madala ventileerituse/perfusiooni (V/Q) määraga piirkondadest normaalse määraga piirkondadesse.

Vastsündinute persisteriv pulmonaalhüpertensioon (PPHN) esineb primaarse arengudefektina või põhjustatuna sekundaarselt teistest haigustest, nt mekooniumi aspiratsiooni sündroomist (MAS), kopsupõletikust, sepsisest, hüaliinmembraantõvest, kaasasündinud diafragmaalsongast (CDH) ja pulmonaalhüpoplaasiast. Nende seisundite korral esineb kõrge kopsuveresoonte resistentsus (PVR), mille tulemusena tekib hüpokseemia *ductus arteriosus*'e ja/või *foramen ovale* šundist paremalt vasakule (*right-to-left*). Pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinute puhul võib INOmax parandada oksügenatsiooni (nagu näitab PaO_2 oluline tõus).

INOmax'i efektiivsust on uuritud erinevate etioloogiatega respiratoorse hüpoksiaga ajaliste ja peaaegu ajaliste vastsündinute puhul.

NINOS uuringus randomiseeriti 235 respiratoorse hüpoksiaga vastsündinut, kes said lämmastikoksiidi koos 100% O_2 ($n = 114$) või ilma selleta ($n = 121$), enamik neist lähtekontsentratsiooniga 20 ppm keskmise manustamisajaga 40 tundi, võimalusel koos võõrutamisega madalatel annustel. Selle randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga katse eesmärgiks oli määratleda, kas sissehingatud lämmastikoksiid vähendab surmajuhtude esinemist ja/või kehavälise membraanoksügenatsiooni (ECMO) vajadust. Vastsündinutel, kellel esines 20 ppm juures vähem kui täielik ravivastus, hinnati ravivastust 80 ppm lämmastikoksiidile või kontrollgaasile. Surmajuhtude esinemise ja/või ECMO alustamise kombineeritud esinemissagedus (prospektiivne määratletud esmane tulemusnäitaja) näitas lämmastikoksiidi ravirühma olulist eelist (46% vs 64%, $p = 0,006$). Lisaks viitasid andmed täiendava kasu puudumisele lämmastikoksiidi suurema annuse korral. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane. 18...24 kuu vanuses tehtud järelkontrolli tulemused vaimse, motoorse, audioloogilise ja neuroloogilise leiu hindamise osas olid kahes rühmas sarnased.

CINRGI uuringus randomiseeriti 186 ajalist ja peaaegu ajalist respiratoorse hüpoksiaga ja kopsude hüpoplaasiaga vastsündinut, kes said kas INOmax'i ($n = 97$) või lämmastikgaasi (platseebo, $n = 89$) lähtekontsentratsiooniga 20 ppm koos võõrutamisega 5 ppm-ni pärast 4...24 tundi, keskmise manustamisajaga 44 tundi. Prospektiivselt määratletud esmaseks tulemusnäitajaks oli ECMO vajadus. INOmax'i saanud rühma vastsündinud vajasis võrreldes kontrollrühmaga märgatavalt vähem ECMO-d (31% vs 57%, $p < 0,001$). INOmax'i rühmal oli märgatavalt paranenud oksügenisatsioon (mõõdetuna PaO_2 -s), OI ja alveolaar-arteriaalne gradient (kõigi näitajate puhul $p < 0,001$). INOmax'iga ravitud 97 patsiendist kahel (2%) lõpetati uuringuravimi manustamine methemoglobiini taseme tõttu $>4\%$. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja hulk oli kahes uuringurühmas sarnane.

Südamekirurgia patsientidel on sageli märgatud pulmonaalarteri rõhu tõusu pulmonaalse vasokonstriktiooni tõttu. On leitud, et inhaleeritav lämmastikoksiid vähendab valikuliselt pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja suurenenud pulmonaalarteri rõhku. See võib tõsta parema vatsakese väljavoolu fraktsiooni. See omakorda parandab vereringet ja oksügenisatsiooni pulmonaalses vereringes.

INOT27 uuringus randomiseeriti 795 respiratoorse hüpoksiaga enneaegset last (sündinud enne 29. rasedusnädalat), kes said kas INOmax'i ($n=395$) annuses 5 ppm või lämmastikku (platseebo $n = 400$), alates esimesest 24 elutunnist ja neid raviti vähemalt 7 päeva, kuni 21 päeva. Esmane tulemusnäitaja ehk surmajuhtude või BPD tõhususe kombineeritud tulemused 36. rasedusnädalal ei näidanud märgatavat erinevust rühmade vahel, isegi mitte rasedusnädalate arvu kohanduse kasutamisel kovariandina ($p=0,40$) või sünnikaalu kasutamisel kovariandina ($p=0,41$). Intraventrikulaarse verejooksu üldine esinemissagedus oli iNO raviga lastel 114 (28,9%), seevastu kontrollrühma vastsündinutel oli see 91 (22,9%). Üldine surmade arv 36. nädalal oli veidi kõrgem iNO rühmas; 53/395 (13,4%), kontrollrühmas oli see 42/397 (10,6%). INOT25 uuring, milles uuriti iNO toimet enneaegsetel hüpoksiaga vastsündinutel, ei näidanud paremaid tulemusi ellujäänutel, kellel BPD puudus. Selles uuringus ei leitud erinevusi IVH või surma esinemissageduse osas. BALLR1 uuring,

milles samuti hinnati iNO toimet enneagsetel vastsündinutel, kuid kus iNO lähtekontsentratsiooniga 20 ppm alustati 7. päeval, andis tulemuseks oluliselt suurema arvu 36. rasedusnädalal sündinud ja ellujäänud vastsündinuid, kellel BPD puudus, s.t 121 (45% vs 95 (35,4%) $p < 0,028$. Selles uuringus ei märgatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Lämmastikoksiid reageerib keemiliselt hapnikuga, moodustades lämmastikdioksiidi.

Lämmastikoksiidil on paaritu elektron, mis muudab molekuli reaktiivseks. Bioloogilises koes võib lämmastikoksiid moodustada koos superoksiidiga (O_2^-) ebastabiilse ühendi peroksünitriti, mis võib edasise redoksreaktsiooni kaudu põhjustada koekahjustuse. Lisaks sellele on lämmastikoksiidil afiinsus metalloproteiinidele, mistõttu ta võib reageerida ka SH-rühmaga moodustades valkudega nitrosüülühendeid. Lämmastikoksiidi keemilise reaktsioonivõime kliiniline tähendus koes ei ole teada. Uuringud osutavad, et lämmastikoksiid on pulmonaalseid farmakodünaamilisi toimeid nii madalate hingamisteesiseste kontsentratsioonide juures kui 1 ppm.

Euroopa Ravimiamet ei nõua enam tulemuste esitamist INOmax'i uuringute kohta, mis hõlmavad persisteerivat pulmonaalhüpertensiooni või muud pulmokardiaalset haigust põdevaid lapsi. Lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lämmastikoksiidi farmakokineetikat on uuritud täiskasvanutel. Pärast sissehingamist imendub lämmastikoksiid süsteemselt. Suurem osa sellest läbib kopsukapillaare, kus see ühineb hemoglobiiniga, mis on 60...100% hapnikuga küllastatud. Sellisel hapnikuga küllastatuse tasemel ühineb lämmastikoksiid peamiselt oksühemoglobiiniga, moodustades methemoglobiini ja nitraadi. Kui hapnikuga küllastatus on madal, võib lämmastikoksiid ühineda desoksühemoglobiiniga, moodustades ebapüsivalt nitrosüülhemoglobiini, mis konverteeritakse hapniku toimet lämmastikoksiidideks ja methemoglobiiniks. Pulmonaalsüsteemis võib lämmastikoksiid ühineda hapniku ja veega, moodustades vastavalt lämmastikdioksiidi ja nitriti, mis reageerivad oksühemoglobiiniga, moodustades methemoglobiini ja nitraadi. Seetõttu on lämmastikoksiidi vereringesse minevateks lõpp-produktideks ülekaalukalt methemoglobiin ja nitraat.

Methemoglobiini tekke eelsoodumust on uuritud hingamispuudulikkusega vastsündinutel toimeaja ja lämmastikoksiidi kontsentratsiooni funktsioonina. Methemoglobiini kontsentratsioonid suurenevad lämmastikoksiidi manustamise tingimustes esimese 8 tunni jooksul. Keskmine methemoglobiini tase jäi platseebo- ning 5 ppm ja 20 ppm INOmax'i rühmades alla 1%, kuid 80 ppm INOmax'i rühmas ulatus umbes 5%-ni. Methemoglobiini tase $>7\%$ saavutati ainult neil patsientidel, kes said 80 ppm, mis moodustas 35% rühmast. Methemoglobiini maksimaalse tasemeni jõudmise keskmine aeg oli neil 13 patsiendil 10 ± 9 (standardhälve) tundi (keskmine: 8 tundi), kuid üks patsientidest ei ületanud 7% enne 40 tundi.

Lämmastikoksiidi peamiseks uriini erituvaks metaboliidiks on nitraat, moodustades $>70\%$ sissehingatud lämmastikoksiidi annusest. Nitraat eemaldatakse plasmast neerude kaudu kiirusega, mis läheneb glomerulaarfiltratsiooni kiirusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Äge toksilisus on seotud methemoglobiini kontsentratsiooni suurenemisest tingitud anoksiaga.

Lämmastikoksiid on mõnes eksperimentaalses süsteemis osutunud genotoksiliseks. Rottide puhul, inhalatsioonil mitte üle soovitatava annuse (20 ppm) 20 tundi/päevas kuni kahe aasta jooksul, ei ole uuringud näidanud kartsinogeenset toimet. Suuremate annuste mõju ei ole uuritud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid tehtud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lämmastik

6.2 Sobimatus

Hapniku juuresolekul moodustab NO kiiresti NO₂ (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Tuleb järgida rõhu all olevate anumate käsitlemise kõiki eeskirju.

Gaasiballoone hoida hästiventileeritud ruumides või ventileeritud ladudes, kus nad on kaitstud vihma ja otsese päikesevalguse eest.

Gaasiballoone tuleb kaitsta löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

Säilitamine apteegis

Gaasiballoone tuleb hoida õhurikkas, puhtas ja lukustatud ruumis, mis on mõeldud ainult meditsiiniliste gaaside hoidmiseks. Selles ruumis peab olema eraldi ala lämmastikoksiidi gaasiballoonide hoidmiseks.

Säilitamine meditsiiniüksuses

Gaasiballoon tuleb panna asjakohaste, gaasiballooni vertikaalselt hoidvate seadmetega varustatud kohta.

Gaasiballoonide transport

Gaasiballoone tuleb transportida asjakohaste seadmetega, kaitsmaks neid löögi- ja kukkumisohu eest. INOmax'iga ravitavate patsientide haiglasisesel või haiglatevahelisel transportimisel peavad gaasiballoonid olema kinnitatud liikumatult nii, et gaasiballoonid püsivad vertikaalasendis, vältimaks ümberkukkumise või väljastatava gaasikoguse muutumise ohtu. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ka rõhuregulaatori kinnitusele, vältimaks juhuslike tõrgete ohtu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurus:

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käitlemiseks

INOmax'i kasutamise-/käitsemisjuhend

INOmax'i ballooni ühendamisel veenduge, et balloonis oleva gaasi kontsentratsioon vastab süsteemis seadistatud kontsentratsioonile.

Igasuguste õnnetusjuhtumite vältimiseks tuleb rangelt täita alljärgnevaid juhendeid:

- enne kasutamist tuleb kontrollida materjalide seisundit
- kukkumise vältimiseks peavad gaasiballoonid olema liikumatult kinnitatud
- kasutamise ajal peab ventiil olema täielikult avatud, avamiseks ei tohi kasutada jõudu
- defektset ventiili ei tohi kasutada ega parandada, tagasta tarnijale/tootjale
- gaasiballooni, mille ventiil ei ole kaitstud korgi või kapsliga, ei tohi kasutada
- kasutada tuleb ISO 5145 standardile vastavat spetsiifilist, meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud 30 mm keermega ühendust ja rõhuregulaatorit, mis talub vähemalt 1,5 korda suuremat rõhku kui gaasiballooni töörõhk (155 baari)
- rõhuregulaator tuleb enne iga kasutamist läbi puhuda lämmastiku-lämmastikoksiidi seguga, vältimaks lämmastikoksiidi sissehingamist
- rõhuregulaatorit ei tohi tihendi vigastamise ohu tõttu pingutada tangide abil

Kogu seadmestik, sealhulgas ühendused, torustik ja jaotussüsteemid, mida kasutatakse lämmastikoksiidi manustamisel, peab olema valmistatud selle gaasiga kokkusobivatest materjalidest. Korrosiooni seisukohast lähtudes võib jaotussüsteemi jagada kaheks tsooniks: 1) gaasiballooni ventiilist kuni niisutini (kuiv gaas) ja 2) niisutist kuni suudmikuni (niiske gaas, mis võib sisaldada NO₂). Katsed näitavad, et kuivi lämmastikoksiidisegusid võib kasutada enamiku materjalidega. Lämmastikoksiidi ja niiskuse olemasolu loovad aga sööbiva keskkonna. Metallist materjalide hulgas võib soovitada ainult roostevaba terast. Testitud polümeeride hulgas, mida võib kasutada lämmastikoksiidi manustamissüsteemides, on polüetüleen (PE) ja polüpropüleen (PP). Kasutada ei tohi butüülkummi, polüamiidi ja polüuretaani. Puhta lämmastikoksiidi ja teiste korrodeerivate gaasidega on laialdaselt kasutatud polütrifluorokloroetüleen, heksafluoropropeen-vinülideenopolümeeri ja polütetrafluoretüleen. Neid loetakse sel määral inertseteks, et katsetamist ei nõutud.

Lämmastikoksiidi jaotus läbi gaasiballoon-gaasikeskuse, paikse võrgu või lõppseadmetega lämmastikoksiidi jaotustorustiksüsteemi on keelatud.

Üldiselt ei ole liigse gaasi läbipuhumine vajalik. Küll aga tuleb jälgida õhu kvaliteeti töökohas ning NO ega NO₂/NO_x kontsentratsioonid ei tohi ületada riiklikult kehtestatud ohtlike ainete piirnormi töökohas. Haiglapersonalil on täheldatud INOmax kõrvaltoimeid juhuleiuna (vt lõik 4.8).

Standardse ventiili pöördkäepidemega varustatud balloone ei saa kasutada INOmax'i DSIR-manustamissüsteemiga.

Gaasiballooni hävitamisjuhend

Kui gaasiballoon on tühi, ärge visake seda ära. Tarnija kogub tühjad gaasiballoonid kokku.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 01/08/2001
Müügiloo uuendamise kuupäev: 01/06/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne leave selle ravimpreparaad kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu> .

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollkuupäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne toote uue näidustuse avaldamist liikmesriikides kooskõlastab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega infomaterjali sisu ja formaadi.

Müügiloa hoidja kohustuseks on tagada, et uue näidustuse avaldamisel jagataks infomaterjal kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavalt kasutavad/ja määravad INOmax'i laste ja täiskasvanute südameoperatsiooni aegse või järgse pulmonaalhüpertensiooni raviks.

Infomaterjal peaks hõlmama alljärgnevat:

- Ravimi omaduste kokkuvõte ja patsiendi infoleht INOmax'i kohta.
- Tervishoiutöötajatele suunatud infomaterjal

Infomaterjal peab sisaldama teavet järgmistele olulistele aspektidele:

- Tagasilöögi oht ja ettevaatusabinõud, mida rakendada ravi lõpetamisel
- INOmax'i ravi järsk katkestamine manustamissüsteemi rikke korral ning kuidas seda ennetada

- Methemoglobiini taseme jälgimine
- NO₂ tekke jälgimine
- Võimalik veritsemise ja hemostaasi häirete oht
- Võimalikud ohud kasutamisel samaaegselt teiste vasodilaatoritega, mis toimivad cGMP või cAMP süsteemis

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2-liitrine gaasiballoon

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INOmax 400 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas
Lämmastikoksiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lämmastikoksiid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. ABIAINED

Sisaldab ka lämmastikku.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Meditsiiniline surugaas

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Endotrahheobronhiaalne manustamine.

Enne kasutamist loe pakendis olevat infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tuleb tagada, et vanem või hooldaja on enne imikule manustamist lugenud ja teadlik käesolevas pakendi infolehes esitatud näidustustest ja hoiatustest.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Tuleb järgida kõiki rõhu all olevate anumate käsitlemise eeskirju.

Hoida gaasiballoone vertikaalselt ja hästiventileeritud ruumides.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ärge visake kasutatud gaasiballoone ära. Kõik gaasiballoonid tuleb hävitamiseks tagastada tarnijale.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/194/002

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus reljeefse punktkirja väljajätmise kohta vastu võetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldu.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldu.

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10-liitrine gaasiballoon

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INOmax 400 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas
Lämmastikoksiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lämmastikoksiid 400 ppm mol/mol.

3. ABIAINED

Sisaldab ka lämmastikku.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Meditsiiniline surugaas

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Endotrahheobronhiaalne manustamine.

Enne kasutamist loe pakendis olevat infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tuleb tagada, et vanem või hooldaja on enne imikule manustamist lugenud ja teadlik käesolevas pakendi infolehes esitatud näidustustest ja hoiatustest.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Tuleb järgida kõiki rõhu all olevate anumate käsitlemise eeskirju.

Hoida gaasiballoone vertikaalselt ja hästiventileeritud ruumides.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ärge visake kasutatud gaasiballoone ära. Kõik gaasiballoonid tuleb hävitamiseks tagastada tarnijale.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/194/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus reljefse punktkirja väljajätmise kohta vastu võetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldu.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldu.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**2-liitrine gaasiballoon****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INOmax 800 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas
Lämmastikoksiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lämmastikoksiid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. ABIAINED

Sisaldab ka lämmastikku.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Meditsiiniline surugaas
155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit
1-baarise rõhu all gaasi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Endotrahheobronhiaalne manustamine.

Enne kasutamist loe pakendis olevat infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tuleb tagada, et vanem või hooldaja on enne imikule manustamist lugenud ja teadlik käesolevas pakendi infolehes esitatud näidustustest ja hoiatustest.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Tuleb järgida kõiki rõhu all olevate anumate käsitlemise eeskirju.

Hoida gaasiballoone vertikaalselt ja hästiventileeritud ruumides.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ärge visake kasutatud gaasiballoone ära. Kõik gaasiballoonid tuleb hävitamiseks tagastada tarnijale.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/194/003

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus reljeefse punktkirja väljajätmise kohta vastu võetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldu.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldu.

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10-liitrine gaasiballoon

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INOmax 800 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas
Lämmastikoksiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lämmastikoksiid 800 ppm mol/mol.

3. ABIAINED

Sisaldab ka lämmastikku.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Meditsiiniline surugaas

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Endotrahheobronhiaalne manustamine.

Enne kasutamist loe pakendis olevat infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tuleb tagada, et vanem või hooldaja on enne imikule manustamist lugenud ja teadlik käesolevas pakendi infolehes esitatud näidustustest ja hoiatustest.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Tuleb järgida kõiki rõhu all olevate anumate käsitlemise eeskirju.

Hoida gaasiballoone vertikaalselt ja hästiventileeritud ruumides.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojust või süüteallikate eest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ärge visake kasutatud gaasiballoone ära. Kõik gaasiballoonid tuleb hävitamiseks tagastada tarnijale.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/194/004

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus reljefse punktkirja väljajätmise kohta vastu võetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldu.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldu.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INOmax 400 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas Lämmastikoksiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INOmax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INOmax'i kasutamist
3. Kuidas INOmax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INOmax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INOmax ja milleks seda kasutatakse

INOmax sisaldab lämmastikoksiidi, gaasi, mida kasutatakse:

- vastsündinute raviks kopsupuudulikkuse korral, mida seostatakse kõrge vererõhuga kopsudes (respiratoorne hüpoksia). Sissehingamisel võib see gaasisegu parandada vereringet kopsudes, mis võib aidata suurendada lapse verre jõudva hapniku hulka.
- vastsündinutel, imikutel, 0-17-aastastel lastel ja täiskasvanutel, kellel on südameoperatsioonist tingitud kõrge vererõhk kopsudes. See gaasisegu võib parandada südametegevust ja suurendada vereringet kopsudes, mis võib aidata suurendada verre jõudva hapniku hulka.

2. Mida on vaja teada enne INOmax'i kasutamist

Ärge kasutage INOmax'i

- Kui teie (patsiendina) või teie laps (patsiendina) on allergiline (ülitundlik) lämmastikoksiidi või mistahes teise INOmax'i koostisosa suhtes. (Vt lõik 6 'Lisainfo', kus on toodud täielik koostisosade loetelu.)
- Kui teile on öeldud, et teil (patsiendina) või teie lapsel (patsiendina) on südamevereringe anomaalia.

Olge INOmax'i kasutamisel hoolikas

Inhaleeritav lämmastikoksiid ei pruugi alati tulemuslik olla ning teie või teie lapse jaoks võib vajalik olla teistsugune ravi.

Inhaleeritav lämmastikoksiid võib mõjutada vere hapnikukandmise võimet. Seda jälgitakse vereproovide kaudu ja vajadusel tuleb inhaleeritava lämmastikoksiidi kogust vähendada.

Lämmastikoksiid võib reageerida hapnikuga, moodustades lämmastikdioksiidi, mis võib põhjustada hingamisteede ärritust. Teie või teie lapse arst jälgib lämmastikdioksiidi taset ning selle tõusmisel muudetakse ravi sellele vastavalt, doosi vähendades.

Inhaleeritav lämmastikoksiid võib veidi mõjutada trombotsüüte (komponendid, mis aitavad verel hüübida) ning seetõttu tuleks pöörata tähelepanu veritsemisele ja hematoomi tekkele. Kui märkate veritsemisega seostatavaid sümptomeid, teavitage sellest koheselt arsti.

Uuringud ei ole näidanud inhaleeritava lämmastikoksiidi mõju patsientidele, kelle diafragma ei ole korralikult väljaarenenud (kaasasündinud diafragmaalsong).

Südame väärarenguga (kaasasündinud südamerike) vastsündinutel võib inhaleeritav lämmastikoksiid põhjustada vereringe halvenemist.

Lämmastikoksiidi kasutamisel on teatatud kopsude vedelikupeetuse juhtudest patsientidel, kelle haigus on tingitud ummistunud või kitsast kopsuveenist. Kui teil (patsiendina) või teie lapsel (patsiendina) tekib õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe oma arsti poole.

Lapsed

INOmax'i ei tohi kasutada enneaegsetel, enne 34. rasedusnädalat sündinud laste puhul.

Muud ravimid ja INOmax

Arst otsustab, millal ravida teid või teie last INOmax'i ja muude ravimitega ning jälgib hoolikalt ravi.

Palun informeerige oma arsti, kui teie (patsiendina) või teie laps (patsiendina) kasutab või on hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Mõned ravimid võivad mõjustada vere võimet transportida hapnikku. Nende hulka kuuluvad prilokaiin (lokaalne anesteetik, mida kasutatakse valuvaigistina väiksematel valulikel protseduuridel, näit haava sulgemisel, ning väiksematel kirurgilistel ja diagnostilistel protseduuridel) või glütserüül-trinitraat (kasutatakse rindkere valu raviks). Teie arst hoolitseb selle eest, et kontrollida, kas teie veri suudab hapnikku piisavalt transportida, kui te neid ravimeid võtate.

Rasedus ja imetamine

INOmax'i ei soovitata kasutada raseduse ja imetamise ajal. Enne ravi alustamist INOmax'iga informeerige oma arsti, kui olete rase, kahtlustate rasedust või imetate.

Enne teiste ravimite võtmist küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane

INOmax sisaldab lämmastikku

3. Kuidas INOmax'i kasutada

Teie arst otsustab, milline on INOmax'i õige annus ja manustab INOmax'i selle gaasi andmiseks mõeldud süsteemi abil teie või teie lapse kopsudesse. See manustamissüsteem kindlustab õige lämmastikoksiidi koguse andmise, lahjendades INOmax'i hapniku/õhuseguga vahetult enne teile andmist.

Teie või teie lapse ohutuse eesmärgil on INOmax'i manustamiseks määratud manustamissüsteem ühendatud seadmetega, mis mõõdavad pidevalt kopsudesse manustatava lämmastikoksiidi, hapniku ja lämmastikdioksiidi (kemikaal, mis moodustub lämmastikoksiidi ja hapniku segamisel) kogust.

Teie arst otsustab, kui kaua tuleb teid või teie last INOmax'iga ravida.

INOmax'i annuseks on 10 kuni 20 ppm (maksimaalne annus 20 ppm lastel ja 40 ppm täiskasvanutel), miljondikku osa inhaleeritavat gaasi. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus. Ravi kestab tavaliselt umbes 4 päeva ja on vajalik kõrge vererõhust kopsudes tingitud kopsupuudulikkusega vastsündinute raviks. Lastele ja täiskasvanutele, kellel on kopsudes kõrge vererõhk seoses südameoperatsiooniga, manustatakse INOmax'i tavaliselt 24-48 tunni jooksul. Samas võib INOmax'i ravi kesta ka kauem.

Kui teile või teie lapsele manustatakse lubatust rohkem INOmax'i

Liiga suures koguses inhaleeritud lämmastikoksiid võib mõjutada vere hapnikuedastamise võimet. Seda jälgitakse vereproovide kaudu ja vajadusel tuleb inhaleeritava lämmastikoksiidi kogust vähendada ning kaaluda C-vitamiini või metüleensinise manustamist või lapsele vereülekanne tegemist, et parandada vere hapnikukandmisvõimet.

Ravi lõpetamine INOmax'iga

Ravi INOmax'iga ei tohi järsult lõpetada. Teadaolevalt võib INOmax'i ravi järsul katkestamisel ilma eelneva annuse vähendamiseta esineda vererõhu alanemist või rõhu uuesti tõusmist kopsudes.

Ravi lõpul vähendab arst aeglaselt teile või teie lapsele antava INOmax'i kogust nii, et kopsude vereringe suudaks kohaneda hapniku/õhuga ilma INOmax'ita. Nii võib teie lapse INOmax'i ravi lõpetamine võtta paar päeva.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst vaatab teid või teie lapse kõigi kõrvaltoimete osas põhjalikult läbi.

INOmax'i ravi väga sagedased (*mõjutab enam kui 1 kasutajat 10st*) kõrvaltoimed on järgmised:

- madal trombotsüütide arv.

INOmax-ravi sagedased (*mõjutab enam kui 1 kasutajat 100st*) kõrvaltoimed on järgmised:

- madal vererõhk, õhuta kops või kokkulangenud kops.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (*mõjutab 1 kasutajat 100st kuni 1 kasutajat 1000st*) on järgmised:

- methemoglobiini suurenemine ja selle tagajärjel vähenenud hapnikuedastamise võime.

Kõrvaltoimed, mis esinevad, aga mille sagedus on teadmata (*sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*) on järgmised:

- Ravi järsust lõpetamisest tingitud bradükardia (madal südame löögisagedus) või liiga madal hapniku kogus veres (hapniku desaturatsioon/hüpokeemia).
- Peavalu, pearinglus, kuiv kurk või hingeldus, mis tekib lämmastikoksiidi juhuslikul kokkupuutel ümbritseva õhuga (näiteks seadme või ballooni lekkimisel).

Kui teil hakkab pea valutama ajal, mil viibite oma INOmax'i ravi saava lapse juures, teavitage sellest koheselt personali.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, seda ka pärast teie või teie lapse haiglast lahkumist, palun rääkige sellest oma arstile.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INOmax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

INOmax'i raviga peavad tegelema ainult haigla töötajad.

- INOmax'i balloone tuleb säilitada nii, et need ei saaks kukkuda ega kahju tekitada.
- INOmax'i kasutamise ja doseerimisega peavad tegelema ainult vastava väljaõppe saanud töötajad.

Tuleb järgida rõhu all olevate gaasiballoonide käsitlemise kõiki eeskirju.

Haiglas jälgivad säilitamist spetsialistid. Gaasiballoone tuleb hoida hästiventileeritud ruumides või ventileeritud ladudes, kus nad on kaitstud vihma ja otsese päikesevalguse eest.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

Säilitamine apteegis

Gaasiballoone tuleb hoida õhurikkas, puhtas ja lukustatud ruumis, mis on mõeldud ainult meditsiiniliste gaaside hoidmiseks. Selles ruumis peab olema eraldatud ala lämmastikoksiidi gaasiballoonide hoidmiseks.

Säilitamine meditsiiniüksuses

Gaasiballoon tuleb panna asjakohaste, ballooni vertikaalselt hoidvate seadmetega varustatud kohta.

Kui gaasiballoon on tühi, ärge visake seda ära. Tarnija kogub tühjad gaasiballoonid kokku.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INOmax sisaldab

INOmax on gaasisegu. INOmax'i toimeaine on lämmastikoksiid – 400 ppm mol/mol. 155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

Teine koostisosa on lämmastik.

Kuidas INOmax välja näeb ja pakendi sisu

Meditsiiniline surugaas

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmater-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

INOmax on saadaval 2- ja 10-liitrites alumiiniumist gaasiballoonides.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

AS Linde Gas
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

Nederland

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

Norge

Linde Gas AS
Postboks 13 Nydalen
N - 0409 Oslo
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
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Italia

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

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
Skanstes iela 25 LV – 1013 Rīga Tel: +371
67023900
ksc.lv@linde.com

Infolehte on viimati uuendatud KK/AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu> .

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INOmax 800 ppm mol/mol Meditsiiniline surugaas **Lämmastikoksiid**

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INOmax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INOmax'i kasutamist
3. Kuidas INOmax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INOmax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INOmax ja milleks seda kasutatakse

INOmax sisaldab lämmastikoksiidi, gaasi, mida kasutatakse:

- vastsündinute raviks kopsupuudulikkuse korral, mida seostatakse kõrge vererõhuga kopsudes (respiratoorne hüpoksia). Sissehingamisel võib see gaasisegu parandada vereringet kopsudes, mis võib aidata suurendada lapse verre jõudva hapniku hulka.
- vastsündinutel, imikutel, 0-17-aastastel lastel ja täiskasvanutel, kellel on südameoperatsioonist tingitud kõrge vererõhk kopsudes. See gaasisegu võib parandada südametegevust ja suurendada vereringet kopsudes, mis võib aidata suurendada verre jõudva hapniku hulka.

2. Mida on vaja teada enne INOmax'i kasutamist

Ärge kasutage INOmax'i

- Kui teie (patsiendina) või teie laps (patsiendina) on allergiline (ülitundlik) lämmastikoksiidi või mistahes teise INOmax'i koostisosa suhtes. (Vt lõik 6 'Lisainfo', kus on toodud täielik koostisosade loetelu.)
- Kui teile on öeldud, et teil (patsiendina) või teie lapsel (patsiendina) on südamevereringe anomaalia.

Olge INOmax'i kasutamisel hoolikas

Inhaleeritav lämmastikoksiid ei pruugi alati tulemuslik olla ning teie või teie lapse jaoks võib vajalik olla teistsugune ravi.

Inhaleeritav lämmastikoksiid võib mõjutada vere hapnikukandmise võimet. Seda jälgitakse vereproovide kaudu ja vajadusel tuleb inhaleeritava lämmastikoksiidi kogust vähendada.

Lämmastikoksiid võib reageerida hapnikuga, moodustades lämmastikdioksiidi, mis võib põhjustada hingamisteede ärritust. Teie või teie lapse arst jälgib lämmastikdioksiidi taset ning selle tõusmisel muudetakse ravi sellele vastavalt, doosi vähendades.

Inhaleeritav lämmastikoksiid võib veidi mõjutada trombotsüüte (komponendid, mis aitavad verel hüübida) ning seetõttu tuleks pöörata tähelepanu veritsemisele ja hematoomi tekkele. Kui märkate veritsemisega seostatavaid sümptomeid, teavitage sellest koheselt arsti.

Uuringud ei ole näidanud inhaleeritava lämmastikoksiidi mõju patsientidele, kelle diafragma ei ole korralikult väljaarenenud (kaasasündinud diafragmaalsong).

Südame väärarenguga (kaasasündinud südamerike) vastsündinutel võib inhaleeritav lämmastikoksiid põhjustada vereringe halvenemist.

Lämmastikoksiidi kasutamisel on teatatud kopsude vedelikupeetuse juhtudest patsientidel, kelle haigus on tingitud ummistunud või kitsast kopsuveenist. Kui teil (patsiendina) või teie lapsel (patsiendina) tekib õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe oma arsti poole.

Lapsed

INOmax'i ei tohi kasutada enneaegsetel, enne 34. rasedusnädalat sündinud laste puhul.

Muud ravimid ja INOmax

Arst otsustab, millal ravida teid või teie last INOmax'i ja muude ravimitega ning jälgib hoolikalt ravi.

Palun informeerige oma arsti, kui teie (patsiendina) või teie laps (patsiendina) kasutab või on hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Mõned ravimid võivad mõjustada vere võimet transportida hapnikku. Nende hulka kuuluvad prilokaiin (lokaalne anesteetik, mida kasutatakse valuvaigistina väiksematel valulikel protseduuridel, näit haava sulgemisel, ning väiksematel kirurgilistel ja diagnostilistel protseduuridel) või glütserüül-trinitraat (kasutatakse rindkere valu raviks). Teie arst hoolitseb selle eest, et kontrollida, kas teie veri suudab hapnikku piisavalt transportida, kui te neid ravimeid võtate.

Rasedus ja imetamine

INOmax'i ei soovitata kasutada raseduse ja imetamise ajal. Enne ravi alustamist INOmax'iga informeerige oma arsti, kui olete rase, kahtlustate rasedust või imetate.

Enne teiste ravimite võtmist küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane

INOmax sisaldab lämmastikku

3. Kuidas INOmax'i kasutada

Teie arst otsustab, milline on INOmax'i õige annus ja manustab INOmax'i selle gaasi andmiseks mõeldud süsteemi abil teie või teie lapse kopsudesse. See manustamissüsteem kindlustab õige lämmastikoksiidi koguse andmise, lahjendades INOmax'i hapniku/õhuseguga vahetult enne teile andmist.

Teie või teie lapse ohutuse eesmärgil on INOmax'i manustamiseks määratud manustamissüsteem ühendatud seadmetega, mis mõõdavad pidevalt kopsudesse manustatava lämmastikoksiidi, hapniku ja lämmastikdioksiidi (kemikaal, mis moodustub lämmastikoksiidi ja hapniku segamisel) kogust.

Teie arst otsustab, kui kaua tuleb teid või teie last INOmax'iga ravida.

INOmax'i annuseks on 10 kuni 20 ppm (maksimaalne annus 20 ppm lastel ja 40 ppm täiskasvanutel), miljonidikku osa inhaleeritavat gaasi. Manustada tuleks kõige madalam efektiivne annus. Ravi kestab tavaliselt umbes 4 päeva ja on vajalik kõrge vererõhust kopsudes tingitud kopsupuudulikkusega vastsündinute raviks. Lastele ja täiskasvanutele, kellel on kopsudes kõrge vererõhk seoses südameoperatsiooniga, manustatakse INOmax'i tavaliselt 24-48 tunni jooksul. Samas võib INOmax'i ravi kesta ka kauem.

Kui teile või teie lapsele manustatakse lubatust rohkem INOmax'i

Liiga suures koguses inhaleeritud lämmastikoksiid võib mõjutada vere hapnikuedastamise võimet. Seda jälgitakse vereproovide kaudu ja vajadusel tuleb inhaleeritava lämmastikoksiidi kogust vähendada ning kaaluda C-vitamiini või metüleensinise manustamist või lapsele vereülekanne tegemist, et parandada vere hapnikukandmisvõimet.

Ravi lõpetamine INOmax'iga

Ravi INOmax'iga ei tohi järsult lõpetada. Teadaolevalt võib INOmax'i ravi järsul katkestamisel ilma eelneva annuse vähendamiseta esineda vererõhu alanemist või rõhu uuesti tõusmist kopsudes.

Ravi lõpul vähendab arst aeglaselt teile või teie lapsele antava INOmax'i kogust nii, et kopsude vereringe suudaks kohaneda hapniku/õhuga ilma INOmax'ita. Nii võib teie lapse INOmax'i ravi lõpetamine võtta paar päeva.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst vaatab teid või teie lapse kõigi kõrvaltoimete osas põhjalikult läbi.

INOmax'i ravi väga sagedased (*mõjutab enam kui 1 kasutajat 10st*) kõrvaltoimed on järgmised:

- madal trombotsüütide arv.

INOmax'i ravi sagedased (*mõjutab enam kui 1 kasutajat 100st*) kõrvaltoimed on järgmised:

- madal vererõhk, õhuta kops või kokkulangenud kops.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (*mõjutab 1 kasutajat 100st kuni 1 kasutajat 1000st*) on järgmised: methemoglobiini suurenemine ja selle tagajärjel vähenenud hapnikuedastamise võime.

Kõrvaltoimed, mis esinevad, aga mille sagedus on teadmata (*sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*) on järgmised:

- Ravi järsust lõpetamisest tingitud bradükardia (madal südame löögisagedus) või liiga madal hapniku kogus veres (hapniku desaturatsioon/hüpokeemia).
- Peavalu, pearinglus, kuiv kurk või hingeldus, mis tekib lämmastikoksiidi juhuslikul kokkupuutel ümbritseva õhuga (näiteks seadme või ballooni lekkimisel).

Kui teil hakkab pea valutama ajal, mil viibite oma INOmax'i ravi saava lapse juures, teavitage sellest koheselt personali.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, seda ka pärast teie või teie lapse haiglast lahkumist, palun rääkige sellest oma arstile.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INOmax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

INOmax'i raviga peavad tegelema ainult haigla töötajad.

- INOmax'i balloone tuleb säilitada nii, et need ei saaks kukkuda ega kahju tekitada.
- INOmax'i kasutamise ja doseerimisega peavad tegelema ainult vastava väljaõppe saanud töötajad.

Tuleb järgida rõhu all olevate gaasiballoonide käsitlemise kõiki eeskirju.

Haiglas jälgivad säilitamist spetsialistid. Gaasiballoone tuleb hoida hästiventileeritud ruumides või ventileeritud ladudes, kus nad on kaitstud vihma ja otsese päikesevalguse eest.

Kaitsta gaasiballoone löökide, kukkumiste, oksüdeerivate ja tuleohtlike materjalide, niiskuse, soojus- või süüteallikate eest.

Säilitamine apteegis

Gaasiballoone tuleb hoida õhurikkas, puhtas ja lukustatud ruumis, mis on mõeldud ainult meditsiiniliste gaaside hoidmiseks. Selles ruumis peab olema eraldatud ala lämmastikoksiidi gaasiballoonide hoidmiseks.

Säilitamine meditsiiniüksuses

Gaasiballoon tuleb panna asjakohaste, ballooni vertikaalselt hoidvate seadmetega varustatud kohta.

Kui gaasiballoon on tühi, ärge visake seda ära. Tarnija kogub tühjad gaasiballoonid kokku.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INOmax sisaldab

INOmax on gaasisegu. INOmax'i toimeaine on lämmastikoksiid – 800 ppm mol/mol.

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 2-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 307 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

155-baarise absoluutse rõhu all täidetud 10-liitrine gaasiballoon sisaldab 15 °C juures 1535 liitrit 1-baarise rõhu all gaasi.

Teine koostisosa on lämmastik.

Kuidas INOmax välja näeb ja pakendi sisu

Meditsiiniline surugaas

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

2-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmeter-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning standardse ventiili pöördkäepidemega.

10-liitrine 155-baarise rõhu all täidetud alumiiniumist gaasiballoon (valget värvi, ülevalt meresinise siiluga), mis on varustatud roostevabast terasest rõhualandusventiili ja gaasikohase ühendusventiili ning INOmater-seadmega ventiili pöördkäepidemega.

INOmax on saadaval 2- ja 10-liitrites alumiiniumist gaasiballoonides.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Rootsi

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

AS Linde Gas
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@inotherapy.co.uk

Ísland

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

Norge

Linde Gas AS
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
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Italia

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

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
Skanstes iela 25 LV – 1013 Rīga
Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Infolehte on viimati uuendatud KK/AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu> .