

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 400 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov (II) oksid (NO) 400 ppm mol/mol.

Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, stlačeni.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- za liječenje novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 34 tjedna s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom povezanom s klinički ili ehokardiografski dokazanom plućnom hipertenzijom, radi poboljšanja oksigenacije i smanjenja potrebe za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom.
- kao dio liječenja perioperativne i postoperativne plućne hipertenzije povezane s operacijom srca u odraslih i novorođenčadi, dojenčadi i male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina, radi selektivnog smanjenja plućnog arterijskog tlaka i poboljšanja funkcije desnog ventrikula te oksigenacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

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

INOmax treba koristiti u ventilirane novorođenčadi koja će trebati potpomognutu ventilaciju >24 sata. INOmax se smije primjenjivati samo nakon postizanja optimalne respiratorne potpore uključujući optimiziranje vrijednosti tidalnog volumena/tlakova i otvaranje kolabiranih regija pluća (primjenom surfaktanta, ventilacijom visoke frekvencije i primjenom pozitivnog tlaka na kraju izdisaja).

Plućna hipertenzija povezana sa srčanim operacijama

Propisivanje dušikovog (II) oksida treba nadzirati liječnik s iskustvom u kardiorakalnoj anesteziji i intenzivnoj skrbi. Propisivanje se treba ograničiti na one kardiorakalne jedinice koje su odgovarajuće osposobljene za rad sa sustavom za dopremu dušikovog (II) oksida. INOmax se smije primijeniti samo kako je propisao anesteziolog ili liječnik intenzivne skrbi.

Doziranje

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

Maksimalna preporučena doza lijeka INOmax iznosi 20 ppm i ne smije se prekoračiti. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima početna je doza bila 20 ppm. Što je prije moguće, odnosno u prvih 4-24 sata terapije, dozu treba postupno smanjiti na 5 ppm, uz uvjet zadržavanja adekvatne arterijske oksigenacije pri toj sniženoj dozi. Terapija inhalacije dušikovog (II) oksida mora se održavati na razini od 5 ppm dok ne dođe do poboljšanja oksigenacije novorođenčeta tako da FiO_2 (frakcija udahnutog kisika) bude $< 0,60$.

Liječenje može trajati do 96 sati ili dok se ne riješi stanje koje je uzrokovalo desaturaciju kisikom te dok novorođenče ne bude spremno na odvikavanje od liječenja INOmax-om. Trajanje liječenja može biti različito, ali obično je kraće od četiri dana. Ukoliko ne dođe do pozitivnog odgovora na inhaliranje dušikovog (II) oksida vidjeti dio 4.4.

Odvikavanje

Odvikavanje od INOmax-a potrebno je pokušati nakon značajnog smanjenja primjene ventilacijske potpore ili nakon 96 sati liječenja. Nakon donošenja odluke o prekidu liječenja dušikvim (II) oksidom, doza se mora smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta do jedan sat. Ako nema promjene u oksigenaciji tijekom primjene INOmax-a u dozi od 1 ppm, FiO_2 treba povećati za 10%, prekinuti davanje INOmax-a te pažljivo pratiti znakove hipoksemije u novorođenčeta. Ako oksigenacija padne $>20\%$, terapiju INOmax-om treba nastaviti u dozi od 5 ppm te ponovno razmotriti prekid terapije nakon 12 do 24 sata. Kod novorođenčadi koja se ne mogu odviknuti od INOmax-a nakon 4 dana liječenja potrebna je dodatna dijagnostička obrada radi isključivanja drugih bolesti.

Plućna hipertenzija povezana sa srčanim operacijama

INOmax treba primjenjivati tek nakon optimizacije konzervativne potpore. U kliničkim ispitivanjima, tijekom perioperativnog razdoblja INOmax je primjenjivan uz druge standardne lijekove uključujući inotropne i vazoaktivne lijekove. INOmax se mora davati uz pažljivo praćenje hemodinamike i oksigenacije.

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

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

Postoje ograničeni podaci o doziranju za djecu u dobi od 12 do 17 godina.

Odrasli

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

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

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

Liječenje se može započeti u bilo kojem trenutku tijekom perioperativnog razdoblja kako bi se smanjio plućni tlak. U kliničkim ispitivanjima liječenje se često započinjalo prije odvajanja s kardiopulmonalne prenosnice. Bolesnici su inhalirali NO i do 7 dana tijekom perioperativnog razdoblja, ali liječenje je uobičajeno trajalo 24-48 sati.

Odvikavanje

Pokušaj odvikavanja od INOmax-a potrebno je započeti odmah nakon stabilizacije hemodinamike u kombinaciji s odvikavanjem od ventilacijske i inotropne potpore. Dušikov (II) oksid treba postupno isključivati. Doza se mora postupno smanjivati na 1 ppm tijekom 30 minuta uz promatranje sistemskog i središnjeg tlaka, a zatim isključiti.

Odvikavanje je potrebno pokušavati najmanje svakih 12 sati ako je bolesnik stabilan na niskoj dozi INOmax-a.

U slučaju prebrzog odvikavanja od dušikovog (II) oksida postoji opasnost od ponovnog povećanja plućnog arterijskog tlaka uz posljedičnu hemodinamsku nestabilnost.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost INOmax-a u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedana nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za endotraheopulmonalnu primjenu.

Dušikov (II) oksid isporučuje se bolesniku pomoću mehaničke ventilacije nakon razrjeđivanja mješavinom kisika/zraka putem odobrenog sustava (s CE oznakom) za dopremu dušikovog (II) oksida. Prije početka terapije, tijekom faze postavljanja, provjerite je li uređaj podešen u skladu s koncentracijom plina u spremniku za plin.

Sustav za dopremu mora osiguravati stalnu udahnutu koncentraciju INOmax-a bez obzira na rad respiratora. Pri upotrebi neonatalnog respiratora s kontinuiranim protokom, to se postiže ubrizgavanjem INOmax-a s niskim protokom u inspiratorni krak sustava respiratora. Neonatalna ventilacija s intermitentnim protokom može biti povezana sa skokovima u koncentraciji dušikovog (II) oksida. Sustav za dopremu dušikovog (II) oksida za ventilaciju s intermitentnim protokom mora se podesiti tako da se izbjegnu skokovi u vrijednostima koncentracije dušikovog (II) oksida.

Koncentracija udahnutog INOmax-a mora se mjeriti kontinuirano u inspiratornom kraku sustava u blizini bolesnika. Na istom mjestu moraju se mjeriti i koncentracija dušikovog dioksida (NO₂) i FiO₂ pomoću kalibrirane i odobrene opreme za praćenje (s CE oznakom). Radi sigurnosti bolesnika preporučuje se postavljanje odgovarajućih alarma za INOmax (± 2 ppm propisane doze), NO₂ (1 ppm) i FiO₂ ($\pm 0,05$). Tlak u spremniku s plinom INOmax mora biti prikazan na zaslonu, a također moraju biti dostupni rezervni spremnici s plinom kako bi se omogućila pravovremena zamjena spremnika bez neželjenog prekida terapije. Terapija INOmax-om mora biti dostupna za ručnu ventilaciju u slučaju sukcije, prijevoza bolesnika i oživljavanja.

Za slučaj prekida rada sustava ili nestanka električne energije mora biti dostupno rezervno baterijsko napajanje i rezervni sustav za dopremu dušikovog (II) oksida. Napajanje opreme za praćenje mora biti neovisno o funkciji uređaja za dopremu plina.

Gornja granična vrijednost izlaganja (srednja vrijednost izlaganja) dušikovom (II) oksidu na radnom mjestu je definirana zakonom i u većini zemalja iznosi 25 ppm tijekom 8 sati (30 mg/m³), a odgovarajuća granična vrijednost za NO₂ iznosi 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Edukacija o primjeni lijeka

Edukacija bolničkog medicinskog osoblja mora uključivati sljedeće ključne elemente:

Ispravno postavljanje i priključivanje

- priključci na spremnik za plin i na respiracijski krug između bolesnika i respiratora

Rukovanje

- postupak primjene kontrolnog popisa prije upotrebe (niz postupaka koje je potrebno provesti neposredno prije početka liječenja svakog bolesnika, a kojima se osigurava ispravan rad sustava i pročišćavanje sustava od NO₂)
- podešavanje ispravne koncentracije dušikovog (II) oksida koji se treba primijeniti
- podešavanje gornjih i donjih vrijednosti alarma za NO, NO₂ i O₂
- upotreba ručnog rezervnog sustava za dopremu plina
- postupci za pravilnu zamjenu spremnika s plinom i sustava pročišćavanja
- alarmi za rješavanje problema
- kalibracija praćenja NO, NO₂ i O₂
- postupak mjesečne provjere rada sustava.

Praćenje koncentracije methemoglobina (MetHb)

Novorođenčad i dojenčad imaju smanjenu aktivnost MetHb reduktaze u usporedbi s odraslima.

Potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina unutar jednog sata nakon početka terapije INOmax-om analizatorom koji može pouzdano razlikovati fetalni hemoglobin i methemoglobin. Ako je vrijednost methemoglobina > 2,5%, doza INOmax-a mora se smanjiti, a može se razmotriti primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila. Mjerenja methemoglobina treba ponavljati svakih dan ili dva, iako porast koncentracije methemoglobina u nastavku liječenja, ako je prva koncentracija niska, nije uobičajen.

U odraslih bolesnika koji se podvrgavaju operaciji srca potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina u roku od jednog sata nakon početka terapije INOmax-om. Ako se udio methemoglobina poveća na razinu koja može ugroziti odgovarajuću dopremu kisika, doza INOmax-a mora se smanjiti, a može se razmotriti i primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila.

Praćenje stvaranja dušikovog dioksida (NO₂)

Neposredno prije početka terapije svakog bolesnika sustav se mora isprati od NO₂. Koncentracija NO₂ mora biti što niža, a uvijek mora biti < 0,5 ppm. Ako je koncentracija NO₂ > 0,5 ppm, mora se provjeriti radi li sustav za dopremu plina ispravno, potrebno je ponovno kalibrirati analizator NO₂, a vrijednosti INOmax i/ili FiO₂ moraju se, po mogućnosti, smanjiti. Ako dođe do neočekivane promjene u koncentraciji INOmax-a, mora se provjeriti radi li sustav za dopremu ispravno, a analizator se mora ponovno kalibrirati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Novorođenčad s desno-lijevom shuntom ili značajnim lijevo-desnim shuntom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neadekvatan odgovor

U slučaju neadekvatnog odgovora 4-6 sati nakon uvođenja INOmax-a, potrebno je razmotriti sljedeće. Bolesnicima koji će nastaviti liječenje u drugoj ustanovi treba osigurati dostupnost dušikovog (II) oksida tijekom transporta kako bi se spriječilo pogoršanje stanja nakon akutnog prekida primjene INOmax-a. U slučaju progresivnog pogoršanja ili izostanka poboljšanja, definiranog lokalnim kriterijima, potrebno je razmotriti sustav za spašavanje kao što je izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, engl. *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*).

Posebne populacije bolesnika

U kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost primjene inhalacije dušikovog (II) oksida u bolesnika s kongenitalnom dijafragmalnom hernijom.

Liječenje inhalacijom dušikovog (II) oksida može pogoršati srčanu insuficijenciju u slučajevima lijevo-desnog shunta. To je posljedica neželjene plućne vazodilatacije prouzročene inhalacijom dušikovog (II) oksida, što izaziva dodatno povećanje već postojeće pulmonalne hiperperfuzije te može

izazvati anterogradno ili retrogradno zatajivanje srca. Stoga se preporučuje da se prije davanja dušikovog (II) oksida učini kateterizacija plućne arterije ili ehokardiografija radi procjene hemodinamike.

Potreban je oprez kod bolesnika s kompleksnim srčanim greškama kod kojih je povišeni tlak u plućnoj arteriji važan za održavanje cirkulacije.

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

Prekid terapije

Doziranje INOmax-a ne smije se naglo prekidati zbog rizika od naglog povećanja plućnog arterijskog tlaka (PAP) i/ili pogoršanje oksigenacije krvi (PaO₂). Do pogoršanja oksigenacije i povećanja PAP-a također može doći u novorođenčadi koja ne reagiraju na liječenje INOmax-om. Odvikavanje od inhalacija dušikovog (II) oksida potrebno je provesti uz oprez. U slučaju bolesnika koji se moraju prevesti u druge ustanove radi dodatnog liječenja, a moraju nastaviti s inhalacijom dušikovog (II) oksida, potrebno je osigurati kontinuiranu dopremu dušikovog (II) oksida tijekom prijevoza. Liječnik koji je u pratnji bolesnika mora imati pristup rezervnom sustavu za dopremu dušikovog (II) oksida.

Stvaranje methemoglobina

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

Stvaranje dušikovog dioksida (NO₂)

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

Učinak na trombocite

Na životinjskim modelima pokazano je da dušikov (II) oksid djeluje na hemostazu, što može produžiti trajanje krvarenja. Podaci dobiveni na odraslim osobama su proturječni. U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima na donošenoj novorođenčadi i kasnoj nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom nije zabilježeno povećanje broja komplikacija s krvarenjem.

Redovito praćenje hemostaze i mjerenje trajanja krvarenja preporučuje se tijekom davanja INOmax-a dulje od 24 sata bolesnicima s funkcionalnim ili kvantitativnim anomalijama trombocita, niskim faktorima zgrušavanja ili bolesnicima na antikoagulacijskoj terapiji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka.

Na temelju dostupnih podataka ne mogu se isključiti klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju hipoksične respiratorne insuficijencije. Zajednička primjena donora dušikovog oksida, uključujući natrijev nitroprusid i nitroglicerina s INOmax-om može imati aditivni učinak na razvoj methemoglobinemije. INOmax je sigurno primijenjen zajedno s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantima i visokofrekventnom ventilacijom.

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

Postoji povećana opasnost od stvaranja methemoglobina u slučaju istovremene primjene tvari s poznatom tendencijom povećavanja koncentracija methemoglobina i dušikovog (II) oksida (npr. alkil nitrati i sulfonamidi). Tvari za koje je poznato da uzrokuju povećanje razine methemoglobina stoga

treba primjenjivati uz oprez tijekom terapije inhalacije dušikovog (II) oksida. Prilokain, bez obzira na način primjene: oralnu, parenteralnu ili topikalnu, može prouzročiti methemoglobinemiju. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni INOmax-a i lijekova koji sadrže prilokain.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni dušikovog (II) oksida u trudnica. Nije poznata moguća opasnost za ljude.

Nije poznato izlučuje li se dušikov (II) oksid u majčino mlijeko u ljudi.

INOmax se ne bi trebao primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku navedene su nuspojave na lijek prijavljene prilikom primjene INOmax-a u probnom ispitivanju CINRGI na 212 novorođenčadi ili u novorođenčadi (u dobi od ≤ 1 mjeseca) poslije stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥1/10 000 do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija ^a	-	Methemoglobinemija ^a	-	-	-
Srčani poremećaji	-	-	-	-	-	Bradikardija ^b (nakon naglog prekida terapije)
Krvožilni poremećaji	-	Hipotenzija ^{a,b,d}	-	-	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	-	Atelektaza ^a	-	-	-	Hipoksija ^{b,d} Dispneja ^c Nelagoda u prsima ^c Suho grlo ^c
Poremećaji živčanog sustava	-	-	-	-	-	Glavobolja ^c Omaglica ^c

a: Podaci iz kliničkih ispitivanja

b: Podaci iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

c: Podaci iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, iskustvo medicinskih radnika nakon slučajnog izlaganja

d: Podaci iz ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (PMSS, engl. *Post Marketing Safety Surveillance*), učinci povezani s akutnim ustezanjem lijeka i/ili neispravnog rada sustava za dopremu. Opisane su brze povratne (*rebound*) reakcije nakon naglog prekida terapije inhalacije dušikovog (II) oksida kao što su jaka pulmonalna vazokonstrikcija i hipoksija koje su prethodile kardiovaskularnom kolapsu.

Opis odabranih nuspojava

Terapija inhalacije dušikovog (II) oksida može dovesti do povećanja koncentracije methemoglobina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX01.

Dušikov (II) oksid je spoj koji se stvara u mnogim stanicama u tijelu. Vezivanjem na hem skupinu citosolne gvanilat ciklaze, aktiviranjem gvanilat ciklaze i povećavanjem međustanične razine

cikličkog gvanozin 3',5'-monofosfata dovodi do opuštanja glatkih mišića krvnih žila što posljedično dovodi do vazodilatacije. Prilikom inhalacije dušikov (II) oksid uzrokuje selektivnu pulmonalnu vazodilataciju.

Čini se da INOmax povećava parcijalni arterijski tlak kisika (PaO_2) širenjem plućnih krvnih žila u bolje ventiliranim područjima pluća, redistribucijom plućne cirkulacije iz područja pluća s niskim omjerom ventilacije/perfuzije (V/Q) prema područjima s normalnim omjerima.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) može biti primarna tj. uzrokovana poremećajima u razvoju ili sekundarna usljed drugih bolesti i stanja poput sindroma aspiracije mekonija, pneumonije, sepse, bolesti hijalinih membrana, kongenitalne dijafragmalne hernije i pulmonalne hipoplazije. U tim stanjima povišeni pulmonalni vaskularni otpor uzrokuje desno lijevi šant kroz foramen ovale ili otvoreni ductus arteriosus, što za posljedicu ima hipoksemiju. U novorođenčadi s PPHN, INOmax može poboljšati oksigenaciju (što pokazuje značajno povećanje PaO_2).

Djelotvornost INOmax-a ispitana je u donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom različite etiologije.

U ispitivanju NINOS, 235 novorođenčadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom bilo je randomizirano u skupine koje su primale 100% O_2 ($n=114$) s dušikvim (II) oksidom ili bez ($n=121$) dušikovog (II) oksida, uglavnom u početnoj koncentraciji od 20 ppm uz najveće moguće smanjenje doze u srednjem trajanju izlaganja od 40 sati. Cilj ovog randomiziranog dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja bilo je utvrditi bi li inhalacija dušikovog (II) oksida smanjila incidenciju smrtnih ishoda i/ili uvođenje ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO). Novorođenčad koja nije postigla potpuni terapijski odgovor na dozu od 20 ppm procijenjena je ponovno pri dozi od 80 ppm ili u odnosu na kontrolni plin. Ukupna incidencija smrtnih ishoda i/ili uvođenja ECMO (prospektivno definiran primarni krajnji ishod) pokazala je značajnu prednost skupine liječene dušikvim (II) oksidom (46% naspram 64%, $p=0,006$). Podaci su nadalje sugerirali nedostatak dodatnih prednosti više doze dušikovog (II) oksida. Zabilježene nuspojave pojavljivale su se u sličnom broju u obje skupine. Kontrolni pregledi u dobi od 18 do 24 mjeseca bili su slični u obje skupine u smislu procjene mentalnih, motoričkih, audioloških i neuroloških funkcija.

U ispitivanju CINRGI, 186 donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i bez plućne hipoplazije bilo je randomizirano u skupine koje su primile INOmax ($n=97$) ili plin dušik (placebo; $n=89$) u početnoj dozi od 20 ppm uz smanjenje na 5 ppm tijekom 4 do 24 sata s medijanom trajanja izlaganja od 44 sata. Prospektivno definiran primarni krajnji ishod bilo je uvođenje ECMO. ECMO je bio potreban značajno manjem broju novorođenčadi u skupini s INOmax-om u usporedbi s kontrolnom skupinom (31% u usporedbi s 57%, $p<0,001$). Skupina koja je dobivala INOmax imala je značajno bolju oksigenaciju mjerenu pomoću PaO_2 , OI (oksigenacijski indeks) te alveolarno-arterijski gradijent ($p<0,001$ za sve parametre). Od 97 bolesnika koji su dobivali INOmax, 2 (2%) povučeno je iz ispitivanja zbog razina methemoglobina $>4\%$. Učestalost i broj nuspojava bili su slični u obje ispitivane skupine.

U bolesnika koji su podvrgnuti operaciji srca zabilježeno je učestalo povećanje plućnog arterijskog tlaka zbog pulmonalne vazokonstrikcije. Pokazalo se da inhalacija dušikovog (II) oksida selektivno smanjuje plućni vaskularni otpor i povećani plućni arterijski tlak. To može povećati ejekcijsku frakciju desne klijetke. Ovi učinci posljedično dovode do poboljšanja cirkulacije i oksigenacije u plućnoj cirkulaciji.

U ispitivanju INOT27, 795 nedonoščadi (gestacijska dob <29 tjedana) s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom bilo je randomizirano u skupine koje su primale INOmax ($n=395$) u dozi od 5 ppm ili dušik (placebo $n=400$), liječenje je započeto u prva 24 sata života i trajalo je najmanje 7 dana, do najviše 21 dan. Primarni ishod, kombinirani rezultati djelotvornosti s obzirom na broj smrtnih slučajeva ili bronhopulmonalnu bolest (BPD) u gestacijskoj dobi od 36 tjedana, nije se značajno razlikovao u obje skupine, čak i uz prilagođavanje gestacijske dobi ($p = 0,40$) ili težine pri porodu ($p = 0,41$) kao kovarijable. Ukupna incidencija intraventrikularnog krvarenja bila je 114 (28,9%) u skupini koja je dobivala iNO u usporedbi s 91 (22,9%) u kontrolnoj skupini novorođenčadi. Ukupni broj

smrtnih ishoda u 36. tjednu bio je neznatno viši u skupini koja je dobivala iNO; 53/395 (13,4%) u usporedbi s kontrolnom skupinom 42/397 (10,6%). Ispitivanje INOT25, koje se bavilo učincima iNO u hipoksičnoj nedonoščadi nije pokazala poboljšanja u preživjeljoj populaciji bez BPD-a. U tom ispitivanju, međutim, nije bilo razlike u incidenciji IVH ili smrtnih ishoda. Ispitivanje BALLR1, koje se također bavilo učincima iNO u nedonoščadi, ali je iNO uveden nakon 7 dana u dozi od 20 ppm, utvrdilo je značajno povećanje u preživjele novorođenčadi bez BPD-a u 36. tjednu gestacije, 121 (45%) naspram 95 (35,4%) $p < 0,028$. U tom ispitivanju nije zabilježeno povećanje nuspojava.

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

Dušikov (II) oksid ima nespareni elektron koji čini molekulu aktivnom. U biološkim tkivima dušikov (II) oksid može stvoriti peroksinitrit sa superoksidom (O_2^-), nestabilan spoj koji može prouzročiti oštećenje tkiva putem daljnjih redoks reakcija. Osim toga, dušikov (II) oksid ima afinitet prema metaloproteinima te može reagirati s SH-skupinama u spojevima nitrozila koji stvaraju proteine. Nije poznat klinički značaj kemijske reaktivnosti dušikovog (II) oksida u tkivima. Ispitivanja pokazuju da dušikov (II) oksid pokazuje plućne farmakodinamičke učinke i pri malim koncentracijama od 1 ppm u dišnom putu.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INOmax u svim podskupinama pedijatrijske populacije za trajnu pulmonalnu hipertenziju i druge pulmonalne srčane bolesti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva dušikovog (II) oksida ispitana su na odraslim bolesnicima. Dušikov (II) oksid apsorbira se sistemski nakon inhalacije. Veći dio prelazi u plućnu kapilarnu mrežu, gdje se veže s hemoglobinom koji je zasićen kisikom od 60% do 100%. Pri toj zasićenosti kisikom dušikov(II) oksid se prvenstveno veže s oksihemoglobinom te stvara methemoglobin i nitrat. Pri niskoj zasićenosti kisikom dušikov(II) oksid se veže s deoksihemoglobinom i prijelazno stvara nitrozilhemoglobin, koji se nakon izlaganja kisiku pretvara u dušikove okside i methemoglobin. U dišnom sustavu dušikov (II) oksid može se vezati s kisikom i vodom te stvoriti dušikov dioksid i nitrit, koji međusobno djeluju s oksihemoglobinom te stvaraju methemoglobin i nitrat. Stoga su krajnji produkti dušikovog (II) oksida koji ulaze u sistemsku cirkulaciju uglavnom methemoglobin i nitrat.

Dispozicija methemoglobina ispitana je kao funkcija vremena i koncentracije nakon izlaganja dušikovom (II) oksidu u novorođenčadi s respiratornom insuficijencijom. Koncentracije methemoglobina povećavaju se tijekom prvih 8 sati izlaganja dušikovom (II) oksidu. Srednje vrijednosti razine methemoglobina ostale su niže od 1% u skupini koja je dobivala placebo te u skupinama koje su dobivale doze INOmax-a od 5 ppm i 20 ppm, ali su dostigle otprilike 5% u skupini koja je dobivala INOmax u dozi od 80 ppm. Razine methemoglobina $> 7\%$ postignute su samo u bolesnika koji su dobivali dozu od 80 ppm, gdje su činile 35% skupine. Prosječno vrijeme postizanja vršne razine methemoglobina bilo je 10 ± 9 (SD) sati (medijan, 8 sati) u tih 13 bolesnika; jedan bolesnik, međutim, nije premašio vrijednost od 7% do 40 sati.

Utvrđeno je da je nitrat predominantni metabolit dušikovog (II) oksida koji se izlučuje urinom i čini $> 70\%$ udahnute doze dušikovog (II) oksida. Nitrat se eliminira iz plazme putem bubrega brzinom sličnoj brzini glomerularne filtracije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci u nekliničkim ispitivanjima zabilježeni su samo pri izloženostima koja se smatraju znatno višim od maksimalne izloženosti za ljude, što pokazuje nisku relevantnost za kliničku primjenu.

Akutna toksičnost odnosi se na anoksiju koja je posljedica povećanih razina methemoglobina.

Dušikov (II) oksid genotoksičan je u nekim sustavima ispitivanja. Nije bilo dokaza o kancerogenom učinku u štakora u slučaju izloženosti udisanjem do preporučene doze (20 ppm) 20 h/dan u razdoblju do dvije godine. Više razine izloženosti nisu ispitane.

Nisu provedena nikakva ispitivanja reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

U prisutnosti kisika NO brzo stvara NO₂, vidjeti dio 4.5.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Spremnike s plinom čuvati u prostorijama s dobrom ventilacijom ili na otvorenom, u ventiliranim natkrivenim spremištima, gdje će biti zaštićeni od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

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

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnike s plinom čuvati na prozračnom, čistom i zaključanom mjestu predviđenom za čuvanje samo medicinskih plinova. U okviru tog prostora potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika s dušikovim oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik s plinom mora se postaviti na mjesto s odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u okomitom položaju.

Prijevoz spremnika s plinom

Spremnici s plinom moraju se prevoziti koristeći odgovarajuću opremu koja osigurava njihovu zaštitu od udaraca i padova.

Tijekom prijevoza bolesnika koji dobivaju INOmax između dvije bolničke ustanove ili unutar jedne ustanove spremnici s plinom moraju biti fiksirani u okomitom položaju kako bi se izbjegla opasnost od pada ili neprimjerenog izlaska plina. Posebna pažnja također se mora posvetiti učvršćenju regulatora tlaka kako bi se izbjegla opasnost slučajnog zatajenja rada uređaja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja:

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak

(rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu/rukovanje INOmax-om

Prilikom priključivanja spremnika s INOmax-om na sustav za dopremu uvijek osigurajte da koncentracija u spremniku odgovara koncentraciji na koju je konfiguriran sustav.

Kako biste izbjegli sve nezgode, morate se strogo pridržavati sljedećih uputa.

- prije upotrebe potrebno je provjeriti da je oprema u dobrom stanju
- spremnici s plinom moraju biti fiksirani u okomitom položaju kako bi se izbjegla opasnost od pada
- tijekom upotrebe ventil mora biti u potpunosti otvoren, ali se ne smije otvarati na silu
- neispravan ventil ne smije se upotrebljavati niti popravljati. Vratite ga distributeru/ proizvođaču.
- ne smije se koristiti spremnik s plinom čiji ventil nije zaštićen poklopcem
- mora se koristiti poseban priključak s navojem od 30 mm, namijenjen za medicinsku upotrebu, u skladu s normom ISO 5145, i regulator tlaka koji omogućuje tlak najmanje jednak 1,5 puta maksimalnom radnom tlaku (155 bara) u spremniku s plinom
- regulator tlaka mora se pročistiti mješavinom dušika i dušikovog oksida prije svake upotrebe kako bi se spriječila inhalacija dušikovog (II) oksida
- regulator tlaka ne smije se pritezati kliještama kako se ne bi prekinula brtva

Sva oprema, uključujući priključke, cijevi i krugove, koja se koristi za dopremu dušikovog (II) oksida mora biti proizvedena od materijala kompatibilnih s tim plinom. U pogledu korozije sustav za dopremu može se podijeliti u dvije zone: 1) od spremnika za plin do ovlaživača (suhi plin) i 2) od ovlaživača do izlaza (vlažni plin koji može sadržavati NO₂). Ispitivanja pokazuju da se mješavine suhog dušikovog (II) oksida mogu koristiti s većinom materijala. Međutim, prisutnost dušikovog dioksida i vlage stvara agresivnu atmosferu. Od metalnog konstrukcijskog materijala može se preporučiti samo nehrđajući čelik. Ispitani polimeri koji se mogu koristiti u sustavima za primjenu dušikovog (II) oksida obuhvaćaju polietilen (PE) i polipropilen (PP). Ne smiju se koristiti butilna guma, poliamid i poliuretan. Politrifluorokloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer i politetrafluoretilen široko su korišteni s čistim dušikvim (II) oksidom i drugim korozivnim plinovima. Smatraju se toliko inertnima da ispitivanje nije bilo potrebno.

Zabranjena je instalacija sustava cijevi za dušikov (II) oksid s dovodnom stanicom s bocama za plin, fiksnom mrežom i jedinicama s priključcima.

Općenito nema potrebe za čišćenjem suvišnog plina, ali se mora uzeti u obzir kvaliteta zraka na radnom mjestu, a koncentracije NO ili NO₂/NO_x u tragovima ne smiju premašivati ograničenja postavljena u propisima u okviru nacionalnog radnog zakonodavstva. Slučajno izlaganje bolničkog osoblja INOmax-u povezano je s nuspojavama (vidjeti dio 4.8).

Spremnici sa standardnom ručicom ventila ne mogu se upotrebljavati sa sustavom za dopremu INOmax DSIR.

Upute za zbrinjavanje spremnika za plin

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.08.2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 01.06.2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 800 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dušikov (II) oksid (NO) 800 ppm mol/mol.

Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, stlačeni.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- za liječenje novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 34 tjedna s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom povezanom s klinički ili ehokardiografski dokazanom plućnom hipertenzijom, radi poboljšanja oksigenacije i smanjenja potrebe za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom.
- kao dio liječenja perioperativne i postoperativne plućne hipertenzije povezane s operacijom srca u odraslih i novorođenčadi, dojenčadi i male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina radi selektivnog smanjenja plućnog arterijskog tlaka i poboljšanja funkcije desnog ventrikula te oksigenacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

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

INOmax treba koristiti u ventilirane novorođenčadi koja će trebati potpomognutu ventilaciju >24 sata. INOmax se smije primjenjivati samo nakon postizanja optimalne respiratorne potpore uključujući optimiziranje vrijednosti tidalnog volumena/tlakova i otvaranje kolabiranih regija pluća (primjenom surfaktanta, ventilacijom visoke frekvencije i primjenom pozitivnog tlaka na kraju izdisaja).

Plućna hipertenzija povezana sa srčanim operacijama

Propisivanje dušikovog (II) oksida treba nadzirati liječnik s iskustvom u kardiorakalnoj anesteziji i intenzivnoj skrbi. Propisivanje se treba ograničiti na one kardiorakalne jedinice koje su odgovarajuće osposobljene za rad sa sustavom za dopremu dušikovog (II) oksida. INOmax se smije primijeniti samo kako je propisao anesteziolog ili liječnik intenzivne skrbi.

Doziranje

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

Maksimalna preporučena doza INOmax-a iznosi 20 ppm i ne smije se prekoračiti. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima početna je doza bila 20 ppm. Što je prije moguće, odnosno u prvih 4-24 sata terapije, dozu treba postupno smanjiti na 5 ppm, uz uvjet zadržavanja adekvatne arterijske oksigenacije pri toj sniženoj dozi. Terapija inhalacije dušikovog (II) oksida mora se održavati na razini od 5 ppm dok ne dođe do poboljšanja oksigenacije novorođenčeta tako da FiO_2 (frakcija udahnutog kisika) bude $< 0,60$.

Liječenje može trajati do 96 sati ili dok se ne riješi stanje koje je uzrokovalo desaturaciju kisikom te dok novorođenče ne bude spremno odvikavanje od liječenja INOmax-om. Trajanje liječenja može biti različito, ali obično je kraće od četiri dana. Ukoliko ne dođe do pozitivnog odgovora na inhaliranje dušikovog (II) oksida vidjeti dio 4.4.

Odvikavanje

Odvikavanje od INOmax-a potrebno je pokušati nakon značajnog smanjenja primjene ventilacijske potpore ili nakon 96 sati liječenja. Nakon donošenja odluke o prekidu liječenja dušikom (II) oksidom, doza se mora smanjiti na 1 ppm tijekom 30 minuta do jedan sat. Ako nema promjene u oksigenaciji tijekom primjene INOmax-a u dozi od 1 ppm, FiO_2 treba povećati za 10%, prekinuti davanje INOmax-a te pažljivo pratiti znakove hipoksemije u novorođenčeta. Ako oksigenacija padne $>20\%$, terapiju INOmax-om treba nastaviti u dozi od 5 ppm te ponovno razmotriti prekid terapije nakon 12 do 24 sata. Kod novorođenčadi koja se ne mogu odviknuti od INOmax-a nakon 4 dana liječenja potrebna je dodatna dijagnostička obrada radi isključivanja drugih bolesti.

Plućna hipertenzija povezana sa srčanim operacijama

INOmax treba primjenjivati tek nakon optimizacije konzervativne potpore. U kliničkim ispitivanjima, tijekom perioperativnog razdoblja INOmax je primjenjivan uz druge standardne lijekove uključujući inotropne i vazoaktivne lijekove. INOmax se mora davati uz pažljivo praćenje hemodinamike i oksigenacije.

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

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

Postoje ograničeni podaci o doziranju za djecu u dobi od 12 do 17 godina.

Odrasli

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

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

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

Liječenje se može započeti u bilo kojem trenutku tijekom perioperativnog razdoblja kako bi se smanjio plućni tlak. U kliničkim ispitivanjima liječenje se često započinjalo prije odvajanja s kardiopulmonalne prenosnice. Bolesnici su inhalirali NO i do 7 dana tijekom perioperativnog razdoblja, ali liječenje je uobičajeno trajalo 24-48 sati.

Odvikavanje

Pokušaj odvikavanja od INOmax-a potrebno je započeti odmah nakon stabilizacije hemodinamike u kombinaciji s odvikavanjem od ventilacijske i inotropne potpore. Dušikov (II) oksid treba postupno isključivati. Doza se mora postupno smanjivati na 1 ppm tijekom 30 minuta uz promatranje sistemskog i središnjeg tlaka, a zatim isključiti.

Odvikavanje je potrebno pokušavati najmanje svakih 12 sati ako je bolesnik stabilan na niskoj dozi INOmax-a.

U slučaju prebrzog odvikavanja od dušikovog (II) oksida postoji opasnost od ponovnog povećanja plućnog arterijskog tlaka uz posljedičnu hemodinamsku nestabilnost.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost INOmax-a u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedana nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za endotraheopulmonalnu primjenu.

Dušikov (II) oksid isporučuje se bolesniku pomoću mehaničke ventilacije nakon razrjeđivanja mješavinom kisika/zraka putem odobrenog sustava (s CE oznakom) za dopremu dušikovog (II) oksida. Prije početka terapije, tijekom faze postavljanja, provjerite je li uređaj podešen u skladu s koncentracijom plina u spremniku za plin.

Sustav za dopremu mora osiguravati stalnu udahnutu koncentraciju INOmax-a bez obzira na rad respiratora. Pri upotrebi neonatalnog respiratora s kontinuiranim protokom, to se postiže ubrizgavanjem INOmax-a s niskim protokom u inspiratorni krak sustava respiratora. Neonatalna ventilacija s intermitentnim protokom može biti povezana sa skokovima u koncentraciji dušikovog (II) oksida. Sustav za dopremu dušikovog (II) oksida za ventilaciju s intermitentnim protokom mora se podesiti tako da se izbjegnu skokovi u vrijednostima koncentracije dušikovog (II) oksida.

Koncentracija udahnutog INOmax-a mora se mjeriti kontinuirano u inspiratornom kraku sustava u blizini bolesnika. Na istom mjestu moraju se mjeriti i koncentracija dušikovog dioksida (NO₂) i FiO₂ pomoću kalibrirane i odobrene opreme za praćenje (s CE oznakom). Radi sigurnosti bolesnika preporučuje se postavljanje odgovarajućih alarma za INOmax (± 2 ppm propisane doze), NO₂ (1 ppm) i FiO₂ ($\pm 0,05$). Tlak u spremniku s plinom i INOmax mora biti prikazan na zaslonu, a također moraju biti dostupni rezervni spremnici s plinom kako bi se omogućila pravovremena zamjena spremnika bez neželjenog prekida terapije. Terapija INOmax-om mora biti dostupna za ručnu ventilaciju u slučaju sukcije, prijevoza bolesnika i oživljavanja.

Za slučaj prekida rada sustava ili nestanka električne energije mora biti dostupno rezervno baterijsko napajanje i rezervni sustav za dopremu dušikovog (II) oksida. Napajanje opreme za praćenje mora biti neovisno o funkciji uređaja za dopremu plina.

Gornja granična vrijednost izlaganja (srednja vrijednost izlaganja) dušikovom (II) oksidu na radnom mjestu je definirana zakonom i u većini zemalja iznosi 25 ppm tijekom 8 sati (30 mg/m³), a odgovarajuća granična vrijednost za NO₂ iznosi 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Edukacija o primjeni lijeka

Edukacija bolničkog medicinskog osoblja mora uključivati sljedeće ključne elemente:

Ispravno postavljanje i priključivanje

- priključci na spremnik za plin i narepiracijski krug između bolesnika i respiratora

Rukovanje

- postupak primjene kontrolnog popisa prije upotrebe (niz postupaka koje je potrebno provesti neposredno prije početka liječenja svakog bolesnika, a kojima se osigurava ispravan rad sustava)

- i pročišćivanje sustava od NO₂)
- podešavanje ispravne koncentracije dušikovog (II) oksida koji se treba primijeniti
- podešavanje gornjih i donjih vrijednosti alarma za NO, NO₂ i O₂
- upotreba ručnog rezervnog sustava za dopremu plina
- postupci za pravilnu zamjenu spremnika s plinom i sustava pročišćavanja
- alarmi za rješavanje problema
- kalibracija praćenja NO, NO₂ i O₂
- postupak mjesečne provjere rada sustava.

Praćenje koncentracije methemoglobina (MetHb)

Novorođenčad i dojenčad imaju smanjenu aktivnosti MetHb reduktaze u usporedbi s odraslima. Potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina unutar jednog sata nakon početka terapije INOmax-om analizatorom koji može pouzdano razlikovati fetalni hemoglobin i methemoglobin. Ako je vrijednost methemoglobina > 2,5%, doza INOmax-a mora se smanjiti, a može se razmotriti primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila. Mjerenja methemoglobina treba ponavljati svakih dan ili dva, iako porast koncentracije methemoglobina u nastavku liječenja, ako je prva koncentracija niska, nije uobičajen.

U odraslih bolesnika koji se podvrgavaju operaciji srca potrebno je izmjeriti razinu methemoglobina u roku od jednog sata nakon početka terapije INOmax-om. Ako se udio methemoglobina poveća na razinu koja može ugroziti odgovarajuću dopremu kisika, doza INOmax-a mora se smanjiti, a može se razmotriti i primjena redukcijskih sredstava poput metilenskog modrila.

Praćenje stvaranja dušikovog dioksida (NO₂)

Neposredno prije početka terapije svakog bolesnika sustav se mora isprati od NO₂. Koncentracija NO₂ mora biti što niža, a uvijek mora biti < 0,5 ppm. Ako je koncentracija NO₂ > 0,5 ppm, mora se provjeriti radi li sustav za dopremu plina ispravno, potrebno je ponovno kalibrirati analizator NO₂, a vrijednosti INOmax i/ili FiO₂ moraju se, po mogućnosti, smanjiti. Ako dođe do neočekivane promjene u koncentraciji INOmax-a, mora se provjeriti radi li sustav za dopremu ispravno, a analizator se mora ponovno kalibrirati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Novorođenčad s desno-lijevom shuntom ili značajnim lijevo-desnim shuntom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neadekvatan odgovor

U slučaju neadekvatnog odgovora 4-6 sati nakon uvođenja INOmax-a, potrebno je razmotriti sljedeće. Bolesnicima koji će nastaviti liječenje u drugoj ustanovi treba osigurati dostupnost dušikovog (II) oksida tijekom transporta kako bi se spriječilo pogoršanje stanja nakon akutnog prekida primjene INOmax-a. U slučaju progresivnog pogoršanja ili izostanka poboljšanja, definiranog lokalnim kriterijima, potrebno je razmotriti sustav za spašavanje kao što je izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, engl. Extra Corporeal Membrane Oxygenation).

Posebne populacije bolesnika

U kliničkim ispitivanjima nije dokazana djelotvornost primjene inhalacije dušikovog (II) oksida u bolesnika s kongenitalnom dijafragmalnom hernijom.

Liječenje inhalacijom dušikovog (II) oksida može pogoršati srčanu insuficijenciju u slučajevima lijevo-desnog shunta. To je posljedica neželjene plućne vazodilatacije prouzročene inhalacijom dušikovog (II) oksida, što izaziva dodatno povećanje već postojeće pulmonalne hiperperfuzije te može izazvati anterogradno ili retrogradno zatajivanje srca. Stoga se preporučuje da se prije davanja dušikovog (II) oksida učini kateterizacija plućne arterije ili ehokardiografija radi procjene hemodinamike.

Potreban je oprez kod bolesnika s kompleksnim srčanim greškama kod kojih je povišeni tlak u plućnoj arteriji važan za održavanje cirkulacije.

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

Prekid terapije

Doziranje INOmax-a ne smije se naglo prekidati zbog rizika od naglog povećanja plućnog arterijskog tlaka (PAP) i/ili pogoršanje oksigenacije krvi (PaO₂). Do pogoršanja oksigenacije i povećanja PAP-a također može doći u novorođenčadi koja ne reagiraju na liječenje INOmax-om. Odvikavanje od inhalacija dušikovog (II) oksida potrebno je provesti uz oprez. U slučaju bolesnika koji se moraju prevesti u druge ustanove radi dodatnog liječenja, a moraju nastaviti s inhalacijom dušikovog (II) oksida, potrebno je osigurati kontinuiranu dopremu dušikovog (II) oksida tijekom prijevoza. Liječnik koji je u pratnji bolesnika mora imati pristup rezervnom sustavu za dopremu dušikovog (II) oksida.

Stvaranje methemoglobina

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

Stvaranje dušikovog dioksida (NO₂)

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

Učinak na trombocite

Na životinjskim modelima pokazano je da dušikov (II) oksid djeluje na hemostazu, što može produžiti trajanje krvarenja. Podaci dobiveni na odraslim osobama su proturječni. U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima na donošenoj i novorođenčadi i kasnoj nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom nije zabilježeno povećanje broja komplikacija s krvarenjem.

Redovito praćenje hemostaze i mjerenje trajanja krvarenja preporučuje se tijekom davanja INOmax-a dulje od 24 sata bolesnicima s funkcionalnim ili kvantitativnim anomalijama trombocita, niskim faktorima zgrušavanja ili bolesnicima na antikoagulacijskoj terapiji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka.

Na temelju dostupnih podataka ne mogu se isključiti klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju hipoksične respiratorne insuficijencije. Zajednička primjena donora dušikovog oksida, uključujući natrijev nitroprusid i nitroglicerina s INOmax-om može imati aditivni učinak na razvoj methemoglobinemije. INOmax je sigurno primijenjen zajedno s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidima, surfaktantima i visokofrekventnom ventilacijom.

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

Postoji povećana opasnost od stvaranja methemoglobina u slučaju istovremene primjene tvari s poznatom tendencijom povećavanja koncentracija methemoglobina i dušikovog (II) oksida (npr. alkil nitrati i sulfonamidi). Tvari za koje je poznato da uzrokuju povećanje razine methemoglobina stoga treba primjenjivati uz oprez tijekom terapije inhalacije dušikovog (II) oksida. Prilokain, bez obzira na način primjene: oralnu, parenteralnu ili topikalnu, može prouzročiti methemoglobinemiju. Potrebno je oprez pri istovremenoj primjeni INOmax-a i lijekova koji sadrže prilokain.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni dušikovog (II) oksida u trudnica. Nije poznata moguća opasnost za ljude.

Nije poznato izlučuje li se dušikov (II) oksid u majčino mlijeko u ljudi.

INOMax se ne bi trebao primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku navedene su nuspojave (ADR) prijavljene prilikom primjene INOMax-a u probnom ispitivanju CINRGI na 212 novorođenčadi ili u novorođenčadi (u dobi od ≤ 1 mjeseca) poslije stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥1/10 000 do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija ^a	-	Methemoglobinemija ^a	-	-	-
Srčani poremećaji	-	-	-	-	-	Bradikardija ^b (nakon naglog prekida terapije)
Krvožilni poremećaji	-	Hipotenzija ^{a,b,d}	-	-	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	-	Atelektaza ^a	-	-	-	Hipoksija ^{b,d} Dispnea ^c Nelagoda u prsima ^c Suho grlo ^c
Poremećaji živčanog sustava	-	-	-	-	-	Glavobolja ^c Omaglica ^c

a: Podaci iz kliničkih ispitivanja

b: Podaci iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

c: Podaci iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, iskustvo medicinskih radnika nakon slučajnog izlaganja

d: Podaci iz ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet (PMSS, engl. *Post Marketing Safety Surveillance*) učinci povezani s akutnim ustezanjem lijeka i/ili neispravnog rada sustava za dopremu. Opisane su brze povratne (*rebound*) reakcije nakon naglog prekida terapije inhalacije dušikovog (II) oksida kao što su jaka pulmonalna vazokonstrikcija i hipoksija koje se prethodile kardiovaskularnom kolapsu.

Opis odabranih nuspojava

Terapija inhalacije dušikovog (II) oksida može prouzročiti povećanje methemoglobina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX01.

Dušikov (II) oksid je spoj koji se stvara u mnogim stanicama u tijelu. Vezivanjem na hem skupinu citosolne gvanilat ciklaze, aktiviranjem gvanilat ciklaze i povećavanjem međustanične razine cikličkog gvanozin 3',5'-monofosfata dovodi do opuštanja glatkih mišića krvnih žila što posljedično dovodi do vazodilatacije. Prilikom inhalacije dušikov (II) oksid uzrokuje selektivnu pulmonalnu vazodilataciju. Čini se da INOmax povećava parcijalni arterijski tlak kisika (PaO_2) širenjem plućnih krvnih žila u bolje ventiliranim područjima pluća, redistribucijom plućne cirkulacije iz područja pluća s niskim omjerom ventilacije/perfuzije (V/Q) prema područjima s normalnim omjerima.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) može biti primarna tj. uzrokovana poremećajima u razvoju ili sekundarna usljed drugih bolesti i stanja poput sindroma aspiracije mekonija, pneumonije, sepe, bolesti hijalinih membrana, kongenitalne dijafragmalne hernije i pulmonalne hipoplazije. U tim stanjima povišeni pulmonalni vaskularni otpor uzrokuje desno lijevi šant kroz foramen ovale ili otvoreni ductus arteriosus, što za posljedicu ima hipoksemiju. U novorođenčadi s PPHN, INOmax može poboljšati oksigenaciju (što pokazuje značajno povećanje PaO_2).

Djelotvornost INOmax-a ispitana je u donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom različite etiologije.

U ispitivanju NINOS, 235 novorođenčadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom bilo je randomizirano u skupine koje su primale 100% O_2 (n=114) s dušikvim (II) oksidom ili bez (n=121) dušikovog (II) oksida, uglavnom u početnoj koncentraciji od 20 ppm uz najveće moguće smanjenje doze u srednjem trajanju izlaganja od 40 sati. Cilj ovog randomiziranog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja bilo je utvrditi bi li inhalacija dušikovog (II) oksida smanjila incidenciju smrtnih ishoda i/ili uvođenje ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO). Novorođenčad koja nije postigla potpuni terapijski odgovor na dozu od 20 ppm procijenjena je ponovno pri dozi od 80 ppm ili u odnosu na kontrolni plin. Ukupna incidencija smrtnih ishoda i/ili uvođenja ECMO (prospektivno definiran primarni krajnji ishod) pokazala je značajnu prednost skupine liječene dušikvim(II) oksidom (46% naspram 64%, $p=0,006$). Podaci su nadalje sugerirali nedostatak dodatnih prednosti više doze dušikovog (II) oksida. Zabilježene nuspojave pojavljivale su se u sličnom broju u obje skupine. Kontrolni pregledi u dobi od 18 do 24 mjeseca bili su slični u obje skupine u smislu procjene mentalnih, motoričkih, audioloških i neuroloških funkcija.

U ispitivanju CINRGI, 186 donošene novorođenčadi i kasne nedonoščadi s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i bez plućne hipoplazije bilo je randomizirano u skupine koje su primale INOmax (n=97) ili plin dušik (placebo; n=89) u početnoj dozi od 20 ppm uz smanjenje na 5 ppm tijekom 4 do 24 sata s medijanom trajanja izlaganja od 44 sata. Prospektivno definiran primarni krajnji ishod bilo je uvođenje ECMO. ECMO je bio potreban značajno manjem broju novorođenčadi u skupini s INOmax-om u usporedbi s kontrolnom skupinom (31% u usporedbi s 57%, $p<0,001$). Skupina koja je dobivala INOmax imala je značajno bolju oksigenaciju mjerenu pomoću PaO_2 , OI (oksidacijski index) te alveolarno-arterijski gradijent ($p<0,001$ za sve parametre). Od 97 bolesnika koji su dobivali INOmax, 2 (2%) povučeno je iz ispitivanja zbog razina methemoglobina $>4\%$. Učestalost i broj nuspojave bili su slični u obje ispitivane skupine.

U bolesnika koji su podvrgnuti operaciji srca zabilježeno je učestalo povećanje plućnog arterijskog tlaka zbog pulmonalne vazokonstrikcije. Pokazalo se da inhalacija dušikovog (II) oksida selektivno smanjuje plućni vaskularni otpor i povećani plućni arterijski tlak. To može povećati e젝cijsku frakciju desne klijetke. Ovi učinci posljedično dovode do poboljšanja cirkulacije i oksigenacije u plućnoj cirkulaciji.

U ispitivanju INOT27, 795 nedonoščadi (gestacijska dob <29 tjedana) s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom bilo je randomizirano u skupine koje su primale INOmax (n=395) u dozi od 5 ppm ili dušik (placebo n=400), liječenje je započeto u prva 24 sata života i trajalo je najmanje 7 dana, do najviše 21 dan. Primarni ishod, kombinirani rezultati djelotvornosti s obzirom na broj smrtnih slučajeva ili bronhopulmonalnu bolest (BPD) u gestacijskoj dobi od 36 tjedana, nije se značajno razlikovao u obje skupine, čak i uz prilagođavanje gestacijske dobi ($p = 0,40$) ili težine pri porodu ($p =$

0,41) kao kovarijable. Ukupna incidencija intraventrikularnog krvarenja bila je 114 (28,9%) u skupini koja je dobivala iNO u usporedbi s 91 (22,9%) u kontrolnoj skupini novorođenčadi. Ukupni broj smrtnih ishoda u 36. tjednu bio je neznatno viši u skupini koja je dobivala iNO; 53/395 (13,4%) u usporedbi s kontrolnom skupinom 42/397 (10,6%). Ispitivanje INOT25, koje se bavilo učincima iNO u hipoksičnoj nedonoščadi nije pokazala poboljšanja u preživjeloj populaciji bez BPD-a. U tom ispitivanju, međutim, nije bilo razlike u incidenciji IVH ili smrtnih ishoda. Ispitivanje BALLR1, koje se također bavilo učincima iNO u nedonoščadi, ali je iNO uveden nakon 7 dana u dozi od 20 ppm, utvrdilo je značajno povećanje u preživjele novorođenčadi bez BPD-a u 36. tjednu gestacije, 121 (45% naspram 95 (35,4%) $p < 0,028$. U tom ispitivanju nije zabilježeno povećanje nuspojava.

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

Dušikov (II) oksid ima nespareni elektron koji čini molekulu aktivnom. U biološkim tkivima dušikov (II) oksid može stvoriti peroksinitrit sa superoksidom (O_2^-), nestabilan spoj koji može prouzročiti oštećenje tkiva putem daljnjih redoks reakcija. Osim toga, dušikov (II) oksid ima afinitet prema metaloproteinima te može reagirati s SH-skupinama u spojevima nitrozila koji stvaraju proteine. Nije poznat klinički značaj kemijske reaktivnosti dušikovog (II) oksida u tkivima. Ispitivanja pokazuju da dušikov (II) oksid pokazuje plućne farmakodinamičke učinke i pri malim koncentracijama od 1 ppm u dišnom putu.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INOmax u svim podskupinama pedijatrijske populacije za trajnu pulmonalnu hipertenziju i druge pulmonalne srčane bolesti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva dušikovog (II) oksida ispitana su na odraslim bolesnicima. Dušikov (II) oksid apsorbira se sistemski nakon inhalacije. Veći dio prelazi u plućnu kapilarnu mrežu, gdje se veže s hemoglobinom koji je zasićen kisikom od 60% do 100%. Pri toj zasićenosti kisikom dušikov (II) oksid se prvenstveno veže s oksihemoglobinom te stvara methemoglobin i nitrat. Pri niskoj zasićenosti kisikom dušikov (II) oksid se veže s deoksihemoglobinom i prijelazno stvara nitrozilhemoglobin, koji se nakon izlaganja kisiku pretvara u dušikove okside i methemoglobin. U dišnom sustavu dušikov (II) oksid može se vezati s kisikom i vodom te stvoriti dušikov dioksid i nitrit, koji međusobno djeluju s oksihemoglobinom te stvaraju methemoglobin i nitrat. Stoga su krajnji produkti dušikovog (II) oksida koji ulaze u sistemsku cirkulaciju uglavnom methemoglobin i nitrat.

Dispozicija methemoglobina ispitana je kao funkcija vremena i koncentracije nakon izlaganja dušikovom (II) oksidu u novorođenčadi s respiratornom insuficijencijom. Koncentracije methemoglobina povećavaju se tijekom prvih 8 sati izlaganja dušikovom (II) oksidu. Srednje vrijednosti razine methemoglobina ostale su niže od 1% u skupini koja je dobivala placebo te u skupinama koje su dobivale doze INOmax-a od 5 ppm i 20 ppm, ali su dostigle otprilike 5% u skupini koja je dobivala INOmax u dozi od 80 ppm. Razine methemoglobina $> 7\%$ postignute su samo u bolesnika koji su dobivali dozu od 80 ppm, gdje su činile 35% skupine. Prosječno vrijeme postizanja vršne razine methemoglobina bilo je 10 ± 9 (SD) sati (medijan, 8 sati) u tih 13 bolesnika; jedan bolesnik, međutim, nije premašio vrijednost od 7% do 40 sati.

Utvrđeno je da je nitrat predominantni metabolit dušikovog (II) oksida koji se izlučuje urinom i čini $> 70\%$ udahnute doze dušikovog (II) oksida. Nitrat se eliminira iz plazme putem bubrega brzinom sličnoj brzini glomerularne filtracije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci u nekliničkim ispitivanjima zabilježeni su samo pri izloženostima koja se smatraju znatno višim od maksimalne izloženosti za ljude, što pokazuje nisku relevantnost za kliničku primjenu.

Akutna toksičnost odnosi se na anoksiju koja je posljedica povećanih razina methemoglobina.

Dušikov (II) oksid genotoksičan je u nekim sustavima ispitivanja. Nije bilo dokaza o kancerogenom učinku u štakora u slučaju izloženosti udisanjem do preporučene doze (20 ppm) 20 h/dan u razdoblju do dvije godine. Više razine izloženosti nisu ispitane.

Nisu provedena nikakva ispitivanja reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

U prisutnosti kisika NO brzo stvara NO₂, vidjeti dio 4.5.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Spremnike s plinom čuvati u prostorijama s dobrom ventilacijom ili na otvorenom, u ventiliranim natkrivenim spremištima, gdje će biti zaštićeni od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

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

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnike s plinom čuvati na prozračnom, čistom i zaključanom mjestu predviđenom za čuvanje samo medicinskih plinova. U okviru tog prostora potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika s dušikovim oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik s plinom mora se postaviti na mjesto s odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u okomitom položaju.

Prijevoz spremnika s plinom

Spremnici s plinom moraju se prevoziti koristeći odgovarajuću opremu koja osigurava njihovu zaštitu od udaraca i padova.

Tijekom prijevoza bolesnika koji dobivaju INOmax između dvije bolničke ustanove ili unutar jedne ustanove spremnici s plinom moraju biti fiksirani u okomitom položaju kako bi se izbjegla opasnost od pada ili neprimjerenog izlaska plina. Posebna pažnja također se mora posvetiti učvršćenju regulatora tlaka kako bi se izbjegla opasnost slučajnog zatajenja rada uređaja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja:

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu/rukovanje INOmax-om

Prilikom priključivanja spremnika s INOmax-om na sustav za dopremu uvijek osigurajte da koncentracija u spremniku odgovara koncentraciji na koju je konfiguriran sustav.

Kako biste izbjegli sve nezgode, morate se strogo pridržavati sljedećih uputa.

- prije upotrebe potrebno je provjeriti da je oprema u dobrom stanju
- spremnici s plinom moraju biti fiksirani u okomitom položaju kako bi se izbjegla opasnost od pada
- tijekom upotrebe ventil mora biti u potpunosti otvoren, ali se ne smije otvarati na silu
- neispravan ventil ne smije se upotrebljavati niti popravljati. Vratite ga distributeru/ proizvođaču.
- ne smije se koristiti spremnik s plinom čiji ventil nije zaštićen poklopcem
- mora se koristiti poseban priključak s navojem od 30 mm, namijenjen za medicinsku upotrebu, u skladu s normom ISO 5145, i regulator tlaka koji omogućuje tlak najmanje jednak 1,5 puta maksimalnom radnom tlaku (155 bara) u spremniku s plinom
- regulator tlaka mora se pročititi mješavinom dušika i dušikovog oksida prije svake upotrebe kako bi se spriječila inhalacija dušikovog (II) oksida
- regulator tlaka ne smije se pritezati kliještama kako se ne bi prekinula brtva

Sva oprema, uključujući priključke, cijevi i krugove, koja se koristi za dopremu dušikovog (II) oksida mora biti proizvedena od materijala kompatibilnih s tim plinom. U pogledu korozije sustav za dopremu može se podijeliti u dvije zone: 1) od spremnika za plin do ovlaživača (suhi plin) i 2) od ovlaživača do izlaza (vlažni plin koji može sadržavati NO₂). Ispitivanja pokazuju da se mješavine suhog dušikovog (II) oksida mogu koristiti s većinom materijala. Međutim, prisutnost dušikovog dioksida i vlage stvara agresivnu atmosferu. Od metalnog konstrukcijskog materijala može se preporučiti samo nehrđajući čelik. Ispitani polimeri koji se mogu koristiti u sustavima za primjenu dušikovog (II) oksida obuhvaćaju polietilen (PE) i polipropilen (PP). Ne smiju se koristiti butilna guma, poliamid i poliuretan. Politrifluorokloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer i politetrafluoretilen široko su korišteni s čistim dušikvim (II) oksidom i drugim korozivnim plinovima. Smatraju se toliko inertnima da ispitivanje nije bilo potrebno.

Zabranjena je instalacija sustava cijevi za dušikov (II) oksid s dovodnom stanicom s bocama za plin, fiksnom mrežom i jedinicama s priključcima.

Općenito nema potrebe za čišćenjem suvišnog plina, ali se mora uzeti u obzir kvaliteta zraka na radnom mjestu, a koncentracije NO ili NO₂/NO_x u tragovima ne smiju premašivati ograničenja postavljena u propisima u okviru nacionalnog radnog zakonodavstva. Slučajno izlaganje bolničkog osoblja INOmax-u povezano je s nuspojavama (vidjeti dio 4.8).

Spremnici sa standardnom ručicom ventila ne mogu se upotrebljavati sa sustavom za dopremu INOmax DSIR.

Upute za zbrinjavanje spremnika za plin

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.08.2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 01.06.2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Linde France
Zone Industrielle de Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti lijeka za ovaj lijek podnositi u skladu sa zahtjevima definiranim u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenom na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

▪ Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

▪ Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije pokretanja nove indikacije za lijek u svakoj od država članica, nositelj odobrenja dogovorit će sadržaj i oblik edukacijskog materijala s nadležnim nacionalnim tijelima.

Nositelj odobrenja mora osigurati da prilikom pokretanja nove indikacije svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će koristiti i/ili propisivati INOmax kao dio liječenja perioperativne ili postoperativne pulmonalne hipertenzije u odraslih i djece u vezi s operacijom srca dobiju edukacijski paket.

Edukacijski bi paket trebao sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za INOmax
- Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal trebao bi sadržavati informacije o sljedećim osnovnim elementima:

- opasnosti od povratnog učinka i mjerama opreza koje treba poduzeti pri prekidu liječenja
- opasnosti od naglog prekida terapije INOmax-om u slučaju kritičnog kvara sustava za primjenu i načinima sprječavanja takvih situacija
- praćenju razine methemoglobina
- praćenju stvaranja NO₂
- potencijalnim rizicima od krvarenja i problema s hemostazom
- potencijalnim rizicima u slučaju korištenja s drugim vazodilatatorima koji djeluju na cGMP ili cAMP.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Spremnik s plinom od 2 litre

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 400 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dušikov (II) oksid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dušik.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Medicinski plin, stlačeni

Spremnik s plinom od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za endotraheopulmonalnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Roditelj ili skrbnik mora pročitati uputu o lijeku i biti svjestan navedenih indikacija i upozorenja prije primjene na djetetu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Spremnike s plinom čuvajte u okomitom položaju u dobro ventiliranim prostorijama.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nemojte bacati iskorištene spremnike za plin. Svi spremnici za plin moraju se vratiti dobavljaču radi zbrinjavanja.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

EU/1/01/194/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Spremnik s plinom od 10 litara

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 400 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dušikov (II) oksid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dušik.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Medicinski plin, stlačeni

Spremnik s plinom od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za endotraheopulmonalnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Roditelj ili skrbnik mora pročitati uputu o lijeku i biti svjestan navedenih indikacija i upozorenja prije primjene na djetetu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Spremnike s plinom čuvajte u okomitom položaju u dobro ventiliranim prostorijama.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nemojte bacati iskorištene spremnike za plin. Svi spremnici za plin moraju se vratiti dobavljaču radi zbrinjavanja.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

EU/1/01/194/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Spremnik s plinom od 2 litre

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 800 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dušikov (II) oksid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dušik.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Medicinski plin, stlačeni

Spremnik s plinom od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za endotraheopulmonalnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Roditelj ili skrbnik mora pročitati uputu o lijeku i biti svjestan navedenih indikacija i upozorenja prije primjene na djetetu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Spremnike s plinom čuvajte u okomitom položaju u dobro ventiliranim prostorijama.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nemojte bacati iskorištene spremnike za plin. Svi spremnici za plin moraju se vratiti dobavljaču radi zbrinjavanja.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

EU/1/01/194/003

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Spremnik s plinom od 10 litara

1. NAZIV LIJEKA

INOmax 800 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dušikov (II) oksid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dušik.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Medicinski plin, stlačeni

Spremnik s plinom od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za endotraheopulmonalnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Roditelj ili skrbnik mora pročitati uputu o lijeku i biti svjestan navedenih indikacija i upozorenja prije primjene na djetetu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Spremnike s plinom čuvajte u okomitom položaju u dobro ventiliranim prostorijama.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nemojte bacati iskorištene spremnike za plin. Svi spremnici za plin moraju se vratiti dobavljaču radi zbrinjavanja.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

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

EU/1/01/194/004

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. EDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INOmax 400 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je INOmax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počne liječenje INOmax-om
3. Kako primjenjivati INOmax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INOmax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INOmax i za što se koristi

INOmax sadržava dušikov (II) oksid, plin koji se koristi za liječenje

- novorođenčadi sa zatajenjem pluća povezanim s visokim krvnim tlakom u plućima. To stanje se naziva hipoksično respiratorno zatajenje. Udisanjem ove smjese plinova može se poboljšati protok krvi kroz pluća i tako povećati količinu kisika koja dopijeva u krv novorođenčeta.
- novorođenčadi, dojenčadi, djece, adolescenata u dobi od 0 do 17 godina i odraslih s visokim krvnim tlakom u plućima povezanim s operativnim zahvatima na srcu. Ova smjesa plinova može poboljšati rad srca i povećati protok krvi kroz pluća i tako povećati količinu kisika koja dopijeva u krv.

2. Što morate znati prije nego počne liječenje INOmax-om

Nemojte koristiti INOmax

- ako ste Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) alergični (preosjetljivi) na dušikov (II) oksid ili neki drugi sastojak INOmax-a (pogledajte dio 6 „druge informacije“ u kojima je naveden potpuni popis sastojaka).
- ako Vam je rečeno da Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) imate poremećenu srčanu cirkulaciju.

Upozorenja i mjere opreza

Inhalacija dušikovog (II) oksida ne mora uvijek biti učinkovita. U tom slučaju potrebno je razmotriti druge mjere liječenja za Vas ili Vaše dijete.

Inhalacija dušikovog (II) oksida može utjecati na kapacitet prenošenja kisika u krvi. Zbog toga su potrebne redovite kontrole s uzimanjem uzoraka krvi i, ako je potrebno, smanjivanjem doze udisanog dušikovog (II) oksida.

Dušikov (II) oksid može reagirati s kisikom, čime se stvara dušikov dioksid koji može prouzročiti nadraživanje dišnih putova. Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta pratit će vrijednosti dušikovog dioksida i, u slučaju povećanih vrijednosti, na odgovarajući način prilagoditi odnosno smanjiti dozu INOmax-a.

Inhalacija dušikovog (II) oksida može blago utjecati na trombocite (komponente koje pomažu u zgrušavanju krvi) pa je potrebno pratiti sve eventualne znakove krvarenja ili pojavu modrica (hematoma). Ako primijetite bilo kakve znakove ili simptome koji mogu biti povezani s krvarenjem, odmah o tome obavijestite liječnika.

Nisu zabilježeni nikakvi učinci inhalacije dušikovog (II) oksida u novorođenčadi s malformacijom kod koje dijafragma (ošit) nije potpuno razvijena, takozvanom prirođenom dijafragmalnom kilom.

U novorođenčadi s posebnim srčanim malformacijama, koje liječnici nazivaju prirođenim srčanim manama, inhalacija dušikovog (II) oksida može uzrokovati pogoršanje cirkulacije.

Djeca

INOmax se ne smije primjenjivati kod nedonoščadi rođene prije 34. tjedna trudnoće.

Drugi lijekovi i INOmax

Liječnik će odlučiti kada Vi ili Vaše dijete trebate dobivati INOmax i druge lijekove te će pažljivo nadzirati liječenje.

Obavijestite svog liječnika ako Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se nabavljaju bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na sposobnost prenošenja kisika putem krvi. To su prilokain (lokalni anestetik koji se koristi za ublažavanje bolova pri manje bolnim zahvatima, npr. šivanje te manji kirurški ili dijagnostički postupci) ili gliceriltrinitrat (koji se koristi za liječenje bolova u prsima). Vaš će liječnik provjeriti prenosi li krv dovoljno kisika tijekom uzimanja tih lijekova.

Trudnoća i dojenje

INOmax se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja INOmax-om.

Obratite se liječniku ili ljekarniku prije uzimanja bilo kakvih lijekova.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

INOmax sadrži dušik

3. Kako primjenjivati INOmax

Vaš liječnik će odrediti točnu dozu INOmax-a i primijeniti ga pomoću sustava namijenjenog dopremi tog plina u Vaša pluća ili pluća Vašeg djeteta. Ovaj sustav za dopremu osigurava dopremu odgovarajuće količine dušikovog (II) oksida razrjeđivanjem INOmax-a sa smjesom kisika i zraka neposredno prije dopreme.

Radi Vaše sigurnosti ili sigurnosti Vašeg djeteta, sustavi za dopremu namijenjeni primjeni INOmax-a opremljeni su uređajima koji stalno mjere količinu dušikovog (II) oksida, kisika i dušikovog dioksida (kemijskog spoja koji se stvara pri miješanju dušikovog (II) oksida i kisika) koji se dopremaju u pluća.

Liječnik će odrediti trajanje liječenja INOmax-om za Vas ili Vaše dijete.

INOmax se primjenjuje u dozama od 10 do 20 ppm, (maksimalna doza za djecu je 20 ppm, a za odrasle 40 ppm) što označava broj dijelova na milijun, plina koji Vi ili Vaše dijete udišete. Liječnik će pokušati utvrditi i primijeniti najnižu učinkovitu dozu. U novorođenčadi sa zatajenjem pluća povezanim s visokim krvnim tlakom u plućima liječenje obično traje 4 dana. Djeci i odraslim osobama s visokim krvnim tlakom u plućima povezanim s operacijom srca, INOmax se obično daje 24-48 sati. Međutim, liječenje INOmax-om može trajati i dulje.

Ako Vi ili Vaše dijete primite više INOmax-a nego što ste trebali

Prekomjerna inhalacija dušikovog (II) oksida može utjecati na kapacitet prenošenja kisika u krvi. To će se pratiti uzimanjem uzoraka krvi i, ako je potrebno, smanjenjem doze INOmax-a. Možda će trebati razmotriti primjenu lijekova poput vitamina C, metilenskog modrila ili, u krajnjem slučaju, transfuzija krvi, kako bi se poboljšao kapacitet prenošenja kisika.

Ako prestanete primjenjivati INOmax

Liječenje INOmax-om ne smije se naglo prekidati. Poznato je da može doći do pada krvnog tlaka ili ponovnog povećanja tlaka u plućima ako se liječenje INOmax-om prekine naglo, bez postupnog smanjenja doze.

Na kraju liječenja liječnik će postupno smanjiti količinu INOmax-a koju primete Vi ili Vaše dijete kako bi se cirkulacija u plućima mogla prilagoditi kisiku/zraku bez INOmax-a. Stoga prekid liječenja INOmax-om može potrajati dan ili dva.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će Vas ili Vaše dijete pažljivo pregledati kako bi se utvrdile eventualne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (*pojavljuju se kod više od 1 na 10 korisnika*) povezane s liječenjem INOmax-om su sljedeće:

- smanjen broj krvnih pločica.

Česte nuspojave (*pojavljuju se kod više od 1 na 100 korisnika*) povezane s liječenjem INOmax-om su sljedeće:

- nizak krvni tlak, pluća bez zraka ili kolaps pluća.

Nuspojave koje se mogu primijetiti, ali nisu česte (*pojavljuju se između 1 na 100 korisnika i 1 na 1000 korisnika*) su sljedeće:

- povećanje methemoglobina, čime se smanjuje sposobnost prenošenja kisika.

Nuspojave koje se mogu primijetiti, ali njihova učestalost nije poznata (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*) su sljedeće:

- bradikardija (usporena brzina rada srca) ili premala količina kisika u krvi (desaturacija kisika/hipoksemija) zbog naglog prekida liječenja,
- glavobolja, omaglica, suhoća grla ili nedostatak zraka zbog slučajnog izlaganja dušikom (II) oksidu u zraku (npr. curenje iz opreme ili spremnika).

Ako osjetite glavobolju tijekom zadržavanja u blizini djeteta koje dobiva INOmax, odmah o tome obavijestite bolničko osoblje.

Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili primijetite bilo kakve nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi o lijeku, čak i nakon otpuštanja iz bolnice, obratite se svom liječniku.

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INOmax

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek INOmax smije primjenjivati i njime rukovati samo bolničko osoblje.

- Spremnici INOmax-a moraju se čuvati na sigurnom mjestu kako ne bi pali i prouzročili štetu.
- INOmax smije primjenjivati i davati samo osoblje posebno osposobljeno za korištenje INOmax-a i rukovanje njime.

Moraju se poštovati svi propisi u vezi s rukovanjem spremnikom za plin pod tlakom.

Skladištenje mora nadzirati stručno osoblje u bolnici. Spremnici s plinom moraju se čuvati u prostorijama s dobrom ventilacijom ili u ventiliranim natkrivenim spremištima, gdje će biti zaštićene od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnici s plinom moraju se čuvati na prozračnom, čistom i zaključanom mjestu predviđenom za čuvanje samo medicinskih plinova. U okviru tog prostora potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika s dušikovim (II) oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik s plinom mora se postaviti na mjesto s odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u okomitom položaju.

Kada se spremnik za plin isprazni, nemojte ga baciti. Prazne spremnike za plin prikuplja dobavljač.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INOmax sadrži

Djelatna tvar u INOmax-u jest dušikov (II) oksid 400 ppm mol/mol. Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C. Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Drugi sastojak je dušik.

Kako INOmax izgleda i sadržaj pakiranja

Medicinski plin, stlačeni

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

INOmax je dostupan u aluminijskim spremnicima za plin od 2 litre i 10 litara.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

Proizvođač

Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn
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

GTG plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac

Magyarország

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

Malta

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
I-Isvezja
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@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
Modcenterstr.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. +385 47 609 200
info.hr@gtg-plin.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

GTG plin d.o.o.
Bukovžlak 65/b
SI - 3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@gtg-plin.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 2 49 10 25 16
healthcare.sk@linde.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INOmax 800 ppm mol/mol, medicinski plin, stlačeni dušikov (II) oksid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je INOmax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počne liječenje INOmax-om
3. Kako primjenjivati INOmax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INOmax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INOmax i za što se koristi

INOmax sadržava dušikov (II) oksid, plin koji se koristi za liječenje

- novorođenčadi sa zatajenjem pluća povezanim s visokim krvnim tlakom u plućima. To stanje se naziva hipoksičnorespiratorno zatajenje. Udisanjem ove smjese plinova može se poboljšati protok krvi kroz pluća i tako povećati količinu kisika koja dopijeva u krv novorođenčeta.
- novorođenčadi, dojenčadi, djece, adolescenata u dobi od 0 do 17 godina i odraslih s visokim krvnim tlakom u plućima povezanim s operativnim zahvatima na srcu. Ova smjesa plinova može poboljšati rad srca i povećati protok krvi kroz pluća i tako povećati količinu kisika koja dopijeva u krv.

2. Što morate znati prije nego počne liječenje INOmax-om

Nemojte koristiti INOmax

- ako ste Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) alergični (preosjetljivi) na dušikov (II) oksid ili neki drugi sastojak INOmax-a (pogledajte dio 6 „druge informacije“ u kojima je naveden potpuni popis sastojaka).
- ako Vam je rečeno da Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) imate poremećenu srčanu cirkulaciju.

Upozorenja i mjere opreza

Inhalacija dušikovog (II) oksida ne mora uvijek biti učinkovita. U tom slučaju potrebno je razmotriti druge mjere liječenja za Vas ili Vaše dijete.

Inhalacija dušikovog (II) oksida može utjecati na kapacitet prenošenja kisika u krvi. Zbog toga su potrebne redovite kontrole s uzimanjem uzoraka krvi i, ako je potrebno, smanjivanjem doze udisanog dušikovog (II) oksida.

Dušikov (II) oksid može reagirati s kisikom, čime se stvara dušikov dioksid koji može prouzročiti nadraživanje dišnih putova. Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta pratit će vrijednosti dušikovog dioksida i, u slučaju povećanih vrijednosti, na odgovarajući način prilagoditi odnosno smanjiti dozu INOmax-a.

Inhalacija dušikovog (II) oksida može blago utjecati na trombocite (komponente koje pomažu u zgrušavanju krvi) pa je potrebno pratiti sve eventualne znakove krvarenja ili pojavu modrica (hematoma). Ako primijetite bilo kakve znakove ili simptome koji mogu biti povezani s krvarenjem, odmah o tome obavijestite liječnika.

Nisu zabilježeni nikakvi učinci inhalacije dušikovog (II) oksida u novorođenčadi s malformacijom kod koje dijafragma (ošit) nije potpuno razvijena, takozvanom prirođenom dijafragmalnom kilom.

U novorođenčadi s posebnim srčanim malformacijama, koje liječnici nazivaju prirođenim srčanim manama, inhalacija dušikovog (II) oksida može uzrokovati pogoršanje cirkulacije.

Djeca

INOmax se ne smije primjenjivati kod nedonoščadi rođene prije 34. tjedna trudnoće.

Drugi lijekovi i INOmax

Liječnik će odlučiti kada Vi ili Vaše dijete trebate dobivati INOmax i druge lijekove te će pažljivo nadzirati liječenje.

Obavijestite svog liječnika ako Vi (kao bolesnik) ili Vaše dijete (kao bolesnik) uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se nabavljaju bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na sposobnost prenošenja kisika putem krvi. To su prilokain (lokalni anestetik koji se koristi za ublažavanje bolova pri manje bolnim zahvatima, npr. šivanje te manji kirurški ili dijagnostički postupci) ili gliceriltrinitrat (koji se koristi za liječenje bolova u prsima). Vaš će liječnik provjeriti prenosi li krv dovoljno kisika tijekom uzimanja tih lijekova.

Trudnoća i dojenje

INOmax se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja INOmax-om.

Obratite se liječniku ili ljekarniku prije uzimanja bilo kakvih lijekova.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

INOmax sadrži dušik

3. Kako primjenjivati INOmax

Vaš liječnik će odrediti točnu dozu INOmax-a i primijeniti ga pomoću sustava namijenjenog dopremi tog plina u Vaša pluća ili pluća Vašeg djeteta. Ovaj sustav za dopremu osigurava dopremu odgovarajuće količine dušikovog (II) oksida razrjeđivanjem INOmax-a sa smjesom kisika iz zraka neposredno prije dopreme.

Radi Vaše sigurnosti ili sigurnosti Vašeg djeteta, sustavi za dopremu namijenjeni primjeni INOmax-a opremljeni su uređajima koji stalno mjere količinu dušikovog (II) oksida, kisika i dušikovog dioksida (kemijskog spoja koji se stvara pri miješanju dušikovog (II) oksida i kisika) koji se dopremaju u pluća. Liječnik će odrediti trajanje liječenja INOmax-om za Vas ili Vaše dijete.

INOmax se primjenjuje u dozama od 10 do 20 ppm, (maksimalna doza za djecu je 20 ppm, a za odrasle 40 ppm) što označava broj dijelova na milijun, plina koji Vi ili Vaše dijete udišete. Liječnik će pokušati utvrditi i primijeniti najnižu učinkovitu dozu. U novorođenčadi sa zatajenjem pluća povezanim s visokim krvnim tlakom u plućima liječenje obično traje 4 dana. Djeci i odraslim osobama s visokim krvnim tlakom u plućima povezanim s operacijom srca, INOmax se obično daje 24-48 sati. Međutim, liječenje INOmax-om može trajati i dulje.

Ako Vi ili Vaše dijete primite više INOmax-a nego što ste trebali

Prekomjerna inhalacija dušikovog (II) oksida može utjecati na kapacitet prenošenja kisika u krvi. To će se pratiti uzimanjem uzoraka krvi i, ako je potrebno, smanjenjem doze INOmax-a. Možda će trebati razmotriti primjenu lijekova poput vitamina C, metilenskog modrila ili, u krajnjem slučaju, transfuzija krvi, kako bi se poboljšao kapacitet prenošenja kisika.

Ako prestanete primjenjivati INOmax

Liječenje INOmax-om ne smije se naglo prekidati. Poznato je da može doći do pada krvnog tlaka ili ponovnog povećanja tlaka u plućima ako se liječenje INOmax-om prekine naglo, bez postupnog smanjenja doze.

Na kraju liječenja liječnik će postupno smanjiti količinu INOmax-a koju primete Vi ili Vaše dijete kako bi se cirkulacija u plućima mogla prilagoditi kisiku/zraku bez INOmax-a. Stoga prekid liječenja INOmax-om može potrajati dan ili dva.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će Vas ili Vaše dijete pažljivo pregledati kako bi se utvrdile eventualne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (*pojavljuju se kod više od 1 na 10 korisnika*) povezane s liječenjem INOmax-om su sljedeće:

- smanjen broj krvnih pločica.

Česte nuspojave (*pojavljuju se kod više od 1 na 100 korisnika*) povezane s liječenjem INOmax-om su sljedeće:

- nizak krvni tlak, pluća bez zraka ili kolaps pluća.

Nuspojave koje se mogu primijetiti, ali nisu česte (*pojavljuju se između 1 na 100 korisnika i 1 na 1000 korisnika*) su sljedeće:

- povećanje methemoglobina, čime se smanjuje sposobnost prenošenja kisika.

Nuspojave koje se mogu primijetiti, ali njihova učestalost nije poznata (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*) su sljedeće:

- bradikardija (usporena brzina rada srca) ili premala količina kisika u krvi (desaturacija kisika/hipoksemija) zbog naglog prekida liječenja,
- glavobolja, omaglica, suhoća grla ili nedostatak zraka zbog slučajnog izlaganja dušikovom (II) oksidu u zraku (npr. curenje iz opreme ili spremnika).

Ako osjetite glavobolju tijekom zadržavanja u blizini djeteta koje dobiva INOmax, odmah o tome obavijestite bolničko osoblje.

Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili primijetite bilo kakve nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi o lijeku, čak i nakon otpuštanja iz bolnice, obratite se svom liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INOmax

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek INOmax smije primjenjivati i njime rukovati samo bolničko osoblje.

- Spremnici INOmax-a moraju se čuvati na sigurnom mjestu kako ne bi pali i prouzročili štetu.
- INOmax smije primjenjivati i davati samo osoblje posebno osposobljeno za korištenje INOmax-a i rukovanje njime.

Moraju se poštovati svi propisi u vezi s rukovanjem spremnikom za plin pod tlakom. Skladištenje mora nadzirati stručno osoblje u bolnici. Spremnici za plin moraju se čuvati u prostorijama s dobrom ventilacijom ili u ventiliranim natkrivenim spremištima, gdje će biti zaštićene od kiše i izravne sunčeve svjetlosti.

Spremnike s plinom zaštitite od udaraca, padova, oksidacije i zapaljivih materijala, vlage, izvora topline i zapaljenja.

Čuvanje u odjelima ljekarne

Spremnici za plin moraju se čuvati na prozračnom, čistom i zaključanom mjestu predviđenom za čuvanje samo medicinskih plinova. U okviru tog prostora potrebno je odvojiti poseban prostor za čuvanje spremnika s dušikovim (II) oksidom.

Čuvanje u odjelima medicinskih ustanova

Spremnik s plinom mora se postaviti na mjesto s odgovarajućom opremom koja osigurava njegovo čuvanje u okomitom položaju.

Kada se spremnik za plin isprazni, nemojte ga baciti . Prazne spremnike za plin prikuplja dobavljač.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INOmax sadrži

Djelatna tvar u INOmax-u jest dušikov (II) oksid 800 ppm mol/mol. Spremnik za plin od 2 litre napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 307 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C. Spremnik za plin od 10 litara napunjen pod apsolutnim tlakom od 155 bara daje 1535 litara plina pod tlakom od 1 bara pri temperaturi od 15 °C.

Drugi sastojak je dušik.

Kako INOmax izgleda i sadržaj pakiranja

Medicinski plin, stlačeni

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 2 litre (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i standardnom ručicom ventila.

Aluminijski spremnik za plin od 10 litara (prepoznaje se po plavom gornjem dijelu i bijelom tijelu) napunjen pod tlakom od 155 bara, opremljen ventilom od nehrđajućeg čelika za pozitivni tlak (rezidualni) s posebnim izlaznim priključkom i ručicom ventila opremljenom uređajem INOmeter.

INOmax je dostupan u aluminijskim spremnicima za plin od 2 litre i 10 litara.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

Proizvođač

Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AS Linde Gas
Valukoja 8
EE - 11415 Tallinn
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
I-Isvezja
Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@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
Modcenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@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

GTG plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac
Tel. +385 47 609 200
info.hr@gtg-plin.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Linde Gas SIA
Katrīnas iela 5
Rīga, LV-1045
Tel: +371 67023900

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

GTG plin d.o.o.
Bukovžlak 65/b
SI - 3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@gtg-plin.com

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 2 49 10 25 16
healthcare.sk@linde.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

ksc.lv@linde.com

ukcsc@inotherapy.co.uk

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.