

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 400 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Slāpekļa oksīds (Nitric oxide) (NO) 400 ppm mol/mol.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Medicīniskā gāze, saspiesta

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

INOmax kopā ar ventilāciju un citām atbilstošām aktīvām vielām tiek nozīmēts:

- jaundzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu 34 nedēļas un vairāk, kuri cieš no hipoksiskas respiratoras mazspējas, kas saistīta ar klīniski vai ehokardiogrāfiski pierādītu pulmonālo hipertensiju. Ar nolūku uzlabot oksigenāciju un samazināt ekstrakorporālo membrānu oksigenācijas nepieciešamību;
- kā daļa no pirmsoperācijas un pēcoperācijas pulmonālas hipertensijas ārstēšanas pieaugušajiem un jaundzimušiem bērniem, zīdaiņiem un maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem 0-17 gadu vecumā apvienojumā ar sirds ķirurģiju, lai selektīvi samazinātu plaušu arteriālo spiedienu un uzlabotu labā sirds kambara darbību un oksigenāciju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Persistējoša pulmonāla hipertensija jaundzimušajiem (PPHJ)

Slāpekļa oksīda izmantošanu kontrolē ārsts ar jaundzimušo neonatālās intensīvas aprūpes pieredzi. Šīs terapijas nozīmēšanas tiesības ir tām jaundzimušo aprūpes iestādēm, kas saņēmušas atbilstošu apmācību slāpekļa oksīda izmantošanā. INOmax var izsniegt tikai saskaņā ar jaundzimušo aprūpes speciālista izrakstītu recepti.

INOmax lietojams jaundzimušiem bērniem, kuriem nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija (MPV), un paredzamais ventilācijas ilgums pārsniedz 24 stundas. INOmax lietošanu var uzsākt tikai pēc MPV optimizēšanas. Tas ietver elpošanas tilpuma/spiediena un plaušu funkcionālo rādītāju optimizēšanu (surfaktants, augstfrekvences ventilēšana, pozitīvais izelpas beigu spiediens).

Ar sirds ķirurģiju saistīta pulmonāla hipertensija

Slāpekļa oksīda izmantošanu kontrolē ārsts ar sirds un torakālās anestēzijas un intensīvās terapijas pieredzi. Šīs terapijas nozīmēšanas tiesības ir tām sirds un torakālās ārstniecības iestādēm, kas saņēmušas atbilstošu apmācību slāpekļa oksīda izmantošanā. INOmax var izsniegt tikai saskaņā ar anesteziologa vai intensīvās terapijas ārsta izrakstītu recepti.

Devas

Persistējoša pulmonāla hipertensija jaundzimušajiem (PPHJ)

Maksimālā ieteicamā INOmax deva ir 20 ppm (daļas no miljona), un šo devu nevajadzētu pārsniegt. Galvenajos klīniskajos pētījumos sākuma deva bija 20 ppm. INOmax jāuzsāk, cik vien ātri iespējams, un 4-24 stundu laikā deva jāmazina līdz 5 ppm, ar nosacījumu, ka šī deva nodrošina adekvātu arteriālo oksigenāciju. Inhalētā slāpekļa oksīda terapija jāuztur 5 ppm līmenī, līdz jaundzimušā oksigenāciju var nodrošināt ar FiO_2 (ieelpotā skābekļa frakcija) $< 0,60$.

Ārstēšanu var turpināt 96 stundas vai līdz brīdim, kad kompensēts nepietiekamais piesātinājums ar skābekli un var sākt jaundzimušā atradināšanu no INOmax terapijas. Ārstēšanas ilgums ir dažāds, bet parasti tas ir līdz četrām dienām. Gadījumos, ja nav reakcijas uz ieelpoto slāpekļa oksīdu, skatīt 4.4.apakšpunktā sniegto informāciju.

Atradināšana

Atslēgšana no INOmax jāsāk pēc tam, kad būtiski mazināti MPV režīmi vai 96 stundas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Kad pieņemts lēmums neturpināt slāpekļa oksīda inhalācijas, vispirms devu uz 30 līdz 60 minūtēm samazina līdz 1 ppm. Ja šajā laikā (deva 1 ppm) nenovēro oksigenācijas izmaiņas, FiO_2 palielina par 10%, un INOmax lietošana pārtrauc. Pēc INOmax padeves pārtraukšanas jaundzimušie rūpīgi jānovēro, sekojot, vai neparādās hipoksēmijas pazīmes. Ja oksigenācija pazeminās vairāk nekā par 20%, INOmax lietošana jāatjauno 5 ppm līmenī un INOmax terapijas atcelšanas iespēja atkārtoti jāapsver pēc 12 līdz 24 stundām. Jaundzimušajiem, kuriem INOmax terapiju neizdodas atcelt 4 dienu laikā, jāveic rūpīga citu iespējamo slimību diagnosticēšana.

Ar sirds ķirurģiju saistīta pulmonāla hipertensija

INOmax var lietot tikai pēc saglabājošas parametru optimizācijas. Klīniskos pētījumos INOmax pirmsoperācijas ietvaros ir dots papildus citiem standarta ārstēšanas režīmiem, tostarp inotropiskiem un vazodilatantiem medikamentiem. INOmax ir jāievada, stingri kontrolējot asinsrites dinamiku un oksigenāciju.

Jaundzimuši bērni, zīdaiņi un mazi bērni, bērni un pusaudži 0 līdz 17 gadu vecumā

Inhalētā slāpekļa oksīda sākuma deva ir 10 ppm (daļas no miljona) no inhalētās gāzes. Devu var palielināt līdz 20 ppm, ja mazākā deva nav devusi pietiekamu klīnisku iedarbību. Jāievada mazākā efektīvā deva. Atradinot devu samazina līdz 5 ppm ar noteikumu, ka pie šīs mazākās devas saglabājas pietiekams plaušu artērijas spiediens un arteriālā oksigenācija.

Klīniskie dati par ieteicamo devu vecumā no 12 līdz 17 gadiem ir ierobežoti.

Pieaugušie

Inhalētā slāpekļa oksīda sākuma deva ir 20 ppm (daļas no miljona) no inhalētās gāzes. Devu var palielināt līdz 40 ppm, ja mazākā deva nav devusi pietiekamu klīnisku iedarbību. Jāievada mazākā efektīvā deva, un atradinot devu samazina līdz 5 ppm, ar noteikumu, ka pie šīs mazākās devas saglabājas pietiekams plaušu artērijas spiediens un arteriālā oksigenācija.

Ieelpotais slāpekļa oksīds strauji iedarbojas, un 5–20 minūšu laikā ir redzama plaušu artērijas spiediena un arteriālās oksigenācijas uzlabošanās. Ja reakcija nav pietiekama, devu var titrēt ne ātrāk kā pēc 10 minūtēm.

Ja pēc 30 minūšu ilgas terapijas neparādās labvēlīga fizioloģiska iedarbība, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Ārstēšanu var uzsākt jebkurā pirmsoperācijas kursa brīdī, lai pazeminātu pulmonālo spiedienu. Klīniskos pētījumos ārstēšana bieži tika uzsākta pirms atvienošanas no kardiopulmonālās šuntēšanas. Inhalētais NO pirmsoperācijas ietvaros ir dots laika posmos līdz 7 dienām, bet parastie ārstēšanas laiki ir 24–28 stundas.

Atradināšana

Atslēgšanu no INOmax sāk kopā ar atradināšanu no mākslīgās ventilēšanas aparāta un inotropiskā atbalsta tūlīt pēc tam, kad hemodinamika ir stabilizējusies. Inhalētā slāpekļa oksīda terapiju pārtrauc pakāpeniski. Devu pakāpeniski samazina līdz 1 ppm 30 minūtēs, rūpīgi novērojot sistēmisko un centrālo spiedienu, un tad pārtrauc pavisam.

Atradināšana jāmēģina veikt ne mazāk kā ik pēc katrām 12 stundām pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir stabils ar mazu INOmax devu.

Pārāk strauja atradināšana no inhalētā slāpekļa oksīda rada plaušu arteriālā spiediena atkārtotas paaugstināšanās risku ar tam sekojošu asinsrites nestabilitāti.

Pediatriskā populācija

Vēl nav pierādīta INOmax drošība un efektivitāte priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu, kas mazāks par 34 nedēļām. Šobrīd pieejamie dati ir aprakstīti 5.1.apakšpunktā, tomēr, uz tiem pamatojoties, nevar dot ieteikumus vai noteikt devas.

Lietošanas veids

Endotraheopulmonālai lietošanai

Slāpekļa oksīdu pacientam piegādā ar MPV palīdzību pēc tā atšķaidīšanas ar skābekļa/gaisa maisījumu, izmantojot apstiprinātu (CE marķējums) slāpekļa oksīda piegādes sistēmu. Ierīces uzstādīšanas laikā, pirms terapijas sākšanas, nodrošiniet, lai ierīces iestatījumi atbilstu gāzes koncentrācijai gāzes balonā.

Piegādes sistēmai neatkarīgi no izmantotā mākslīgās ventilēšanas aparāta jānodrošina pastāvīga inhalētā INOmax koncentrācija. Mākslīgās plaušu ventilēšanas nepārtrauktu plūsmu jaundzimušajiem var sasniegt, ievadot mazu INOmax plūsmu ventilēšanas ieelpā. Intermitējošas plūsmas ventilēšana savukārt var izraisīt slāpekļa oksīda koncentrācijas lēcienveida kāpumus. Izmantojot intermitējošas plūsmas ventilēšanu, slāpekļa oksīda piegādes sistēmai jādarbojas tā, lai nepieļautu šādu strauju slāpekļa oksīda koncentrācijas kāpumu veidošanos.

Ieelpotā INOmax koncentrācija nepārtraukti jāmēra ventilēšanas aparāta kontūra ieelpas pievadā tuvu pacientam. Slāpekļa dioksīda (NO₂) koncentrācija un FiO₂ arī jāmēra tajā pašā vietā, izmantojot kalibrētu un apstiprinātu (CE marķējums) kontroles aprīkojumu. Pacientu drošības nolūkos trauksmes sistēmā jāiestata atbilstoši kritiskie līmeņi INOmax (± 2 ppm no nozīmētās devas), NO₂ (1 ppm) un FiO₂ ($\pm 0,05$). Jābūt pieejamiem arī datiem par spiedienu INOmax gāzes balonā, lai to varētu savlaicīgi nomainīt, izvairoties no ārstēšanas netīšas pārtraukšanas. Vienmēr jābūt pieejamiem rezerves gāzes baloniem nomaīnai. INOmax terapijai jābūt pieejamai arī manuālu ventilēšanas gadījumos, piemēram, aspirācijas, pacienta transportēšanas un reanimācijas situācijās.

Sistēmas vai sienas elektriskā kontakta bojājuma gadījumā jābūt pieejamam rezerves strāvas avotam un rezerves slāpekļa oksīda piegādes sistēmai. Sprieguma padevei kontroles aparatūrai jābūt neatkarīgai no slāpekļa oksīda piegādes iekārtas darbības.

Vairumā valstu darba likumdošanā noteiktā ekspozīcijas augšējā robeža (vidējā ekspozīcija), cilvēkiem atrodoties kontaktā ar slāpekļa oksīdu, ir 25 ppm 8 stundu laikā (30 mg/m³), bet atbilstošā robeža NO₂ ir 2–3 ppm (4–6 mg/m³).

Lietošanas apmācība

Slimnīcu personāla apmācības procesa svarīgākie elementi ir šādi:

Pareiza uzstādīšana un savienojumi

- Savienojumi ar balonu un ar ventilējamā pacienta elpināšanas kontūru.

Ekspluatācija

- Pirms lietošanas pārbaudes procedūra (procedūru saraksts, kas veicami tieši pirms katra pacienta pieslēgšanas, lai pārlicinātos, ka sistēma darbojas pareizi un ir atbrīvota no NO₂).
- Iekārtas iestatīšana pareizas slāpekļa oksīda koncentrācijas padevei pacientam.
- Augstākās un zemākās pieļaujamās koncentrācijas trauksmes signālu iestatīšana NO, NO₂ un O₂ kontrolei.
- Manuālās rezerves piegādes sistēmas izmantošana.
- Procedūras pareizai balonu pārslēgšanai un sistēmas izpūšanai.
- Trauksmes signāli par darbības traucējumiem un to novēršanas iespējām.
- NO, NO₂ un O₂ monitoru kalibrēšana.
- Ikmēneša sistēmas darbības pārbaudes procedūras.

Methemoglobīna (MetHb) veidošanās kontrole

Ir zināms, ka jaundzimušajiem un maziem bērniem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ir samazināta MetHb reduktāzes aktivitāte. Methemoglobīna līmenis jānosaka vienas stundas laikā pēc INOmax terapijas uzsākšanas, izmantojot analizatoru, kas spēj ticami atšķirt fetālo (embrionālo) hemoglobīnu un methemoglobīnu. Ja šis lielums ir lielāks par 2,5%, INOmax deva jāsamazina un jāapsver zāļu, piemēram, metilēnzilā izmantošana. Lai gan sākotnēji zēmam methemoglobīna līmenim nav tendences izteikti paaugstināties, tomēr piesardzības dēļ būtu vēlams methemoglobīna līmeni kontrolēt katru dienu vai reizi divās dienās.

Pieaugušajiem, kuriem tiek veikta sirds ķirurģija, methemoglobulīna līmenis jāmēra vienas stundas laikā pēc INOmax terapijas uzsākšanas. Ja methemoglobulīna daļa paceļas līdz līmenim, kas potenciāli apdraud pietiekamu skābekļa piegādi, INOmax deva jāsamazina un jāapsver zāļu, piemēram, metilēnzilā izmantošana.

Slāpekļa dioksīda (NO₂) veidošanās kontrole

Katru reizi tieši pirms uzsāk darbu ar pacientu, jāveic atbilstoša procedūra sistēmas tīrīšanai, lai atbrīvotu to no NO₂. NO₂ koncentrācija jāuztur pēc iespējas zemāka, un tai vienmēr jābūt mazākai par 0,5 ppm. Ja NO₂ koncentrācija ir lielāka par 0,5 ppm, jāpārbauda piegādes sistēmas pareiza darbība, jāpārkalibrē NO₂ analizators un, ja tas iespējams, jāsamazina INOmax koncentrācija un/vai FiO₂. Ja novēro neparedzētas izmaiņas INOmax koncentrācijā, jāpārbauda piegādes sistēmas pareiza darbība un jāpārkalibrē analizators.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Jaundzimušie, kas atkarīgi no šunta “no labās uz kreiso” vai nozīmīga šunta “no kreisās uz labo”.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neadekvāta reakcija

Ja 4–6 stundas pēc INOmax terapijas uzsākšanas nav klīniski adekvātas atbildes uz terapiju, jāievēro sekojoši nosacījumi.

Lai izvairītos no stāvokļa pasliktināšanās sakarā ar INOmax terapijas strauju pārtraukšanu, uz citu slimnīcu pārsūtāmiem pacientiem transportēšanas laikā jānodrošina slāpekļa oksīda pieejamība. Ja pacienta stāvoklis ilgstoši pasliktinās vai mēģinājumi to uzlabot bijuši neveiksmīgi, atkarībā no situācijas jāapsver speciālo palīgmetožu, piemēram, ekstrakorporālās membrānās oksigenācijas (ECMO) izmantošana.

Īpašas pacientu grupas

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar iedzimtu diafragmas trūci netika konstatēts efekts no inhalētā slāpekļa oksīda.

Slāpekļa oksīda inhalācijas var pasliktināt sirds mazspēju “no kreisās uz labo” šunta gadījumā. Tas notiek inhalētā slāpekļa oksīda izraisītās nevēlamās pulmonālās vazodilatācijas dēļ, kas savukārt provocē jau esošās pulmonālās hiperperfūzijas tālāku palielināšanos, tādējādi radot iespēju izraisīt

plaušu piepildīšanās vai iztukšošanās funkcijas traucējumus. Tāpēc pirms slāpekļa oksīda terapijas uzsākšanas ieteicams veikt pulmonālās artērijas kateterizāciju vai ehokardiogrāfiski izmeklēt centrālās hemodinamikas stāvokli. Pacientiem ar komplikētiem sirdsdarbības traucējumiem inhalētais slāpekļa oksīds jālieto piesardzīgi, jo asinsrites uzturēšanā svarīgs ir augsts spiediens plaušu artērijā.

Inhalētais slāpekļa oksīds piesardzīgi jālieto arī pacientiem ar kreisā sirds kambara funkcijas traucējumiem un paaugstinātu sākotnējo spiedienu plaušu kapilāros (PCWP), jo viņiem var būt paaugstināts sirds mazspējas attīstības risks (piemēram, plaušu tūska).

Terapijas pārtraukšana

INOMax terapiju nedrīkst pārtraukt strauji, jo tas var izraisīt plaušu arteriālā spiediena (PAP) palielināšanos un/vai asins oksigenācijas pakāpes (PaO_2) pasliktināšanos. Apskābekļošanas pakāpes pasliktināšanos un pulmonālā arteriāla spiediena palielināšanos var novērot arī jaundzimušajiem bez acīmredzamas reakcijas uz INOMax. Atradināšana no inhalētā slāpekļa oksīda jāveic ar maksimālu piesardzību. Pacientiem, kuri jāpārvieto uz citām ārstniecības iestādēm papildus ārstēšanas saņemšanai un kuriem vienlaikus jāturpina inhalēt slāpekļa oksīdu, jāsaģatavo viss nepieciešamais, lai pārvietošanas laikā nodrošinātu inhalējamā slāpekļa oksīda nepārtrauktu piegādi. Ārstam jābūt pieejamai slāpekļa oksīda piegādes rezerves sistēmai pie slimnieka gultas.

Methemoglobīna veidošanās

Liela daļa inhalācijai izmantojamā slāpekļa oksīda tiek absorbēta sistēmiski. Slāpekļa oksīda galaprodukti, kas iekļūst lielajā asinsrites lokā, lielākoties ir methemoglobīns un nitrāts. Methemoglobīna koncentrācija asinīs ir jākontrolē (skatīt 4.2.apakšpunktu).

NO_2 veidošanās

Gāzu maisījumos, kas satur slāpekļa oksīdu un skābekli, ātri veidojas NO_2 , līdz ar to slāpekļa oksīds pastarpināti var izraisīt elpceļu iekaisumu un bojājumus. Ja slāpekļa dioksīda koncentrācija pārsniedz 0,5 ppm, slāpekļa oksīda deva jāsamazina.

Iedarbība uz trombocītiem

Eksperimenti ar dzīvnieku modeļiem liecina, ka slāpekļa oksīds ietekmē hemostāzi, tādējādi palielinot asiņošanas ilgumu. Pētījumos ar pieaugušiem cilvēkiem iegūtie dati ir pretrunīgi, un randomizētos kontrolētos pētījumos ar laikā vai priekšlaicīgi dzimušiem bērniem, kam konstatēta hipoksiska elpošanas mazspēja, palielināts asiņošanas komplikāciju skaits nav novērots.

Pacientiem ar funkcionālām vai kvantitatīvām trombocītu anomālijām, zemu asinsreces faktoru vai, ja viņi saņem pretasinsreces ārstēšanu, INOMax ievadīšanas laikā ir ieteicama regulāra hemostāzes kontrole un asiņošanas laika mērīšana ilgāk par 24 stundām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli pētījumi par zāļu mijiedarbību nav veikti.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nevar izslēgt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar citām hipoksiskās elpošanas mazspējas ārstēšanā lietojamām zālēm. INOMax var uzrādīt aditīvu efektu uz methemoglobīnēmijas attīstības risku, lietojot kopā ar slāpekļa oksīda donoru vielām, tajā skaitā nātrija nitroprusīdu un nitroglicerīnu. INOMax uzmanīgi jālieto kopā ar tolazolīnu, dopamīnu, dobutamīnu, steroīdiem, surfaktantu un augstfrekvences ventilēšanu.

Kompleksa lietošana ar citiem vazodilatoriem (piemēram, sildenafilu) nav plaši izpētīta. Pieejamie dati liecina par aditīvu iedarbību uz centrālo asinsriti, plaušu arteriālo spiedienu un labā sirds kambara darbību. Inhalētā slāpekļa dioksīda kombinēšana ar citiem vazodilatoriem, kuri aktivizē ciklisko guanozīna monofosfātu (cGMF) vai ciklisko adenoziņa monofosfātu (cAMF), jāveic piesardzīgi.

Pastāv palielināts methemoglobīna veidošanās risks, ja terapijā kopā ar slāpekļa oksīdu vienlaicīgi tiek izmantotas vielas ar iepriekš zināmu tendenci palielināt methemoglobīna koncentrāciju (piemēram, alkilnitrāti un sulfonamīdi). Vienas, par kurām zināms, ka tās rada palielinātu methemoglobīna līmeni, kopā ar inhalējamu slāpekļa oksīdu jālieto uzmanīgi. Prilokaīns, ievadīts perorāli, parenterāli vai arīģi,

var izraisīt methemoglobinēmiju. Jāuzmanās, ja INOmax nozīmē vienlaicīgi ar prilokaīna saturošām zālēm.

Skābekļa klātbūtnē slāpekļa oksīds ātri tiek oksidēts par atvasinājumiem, kas ir toksiski bronhu epitēlijam un alveolu kapilārajai membrānai. Galvenā veidotā viela ir slāpekļa dioksīds (NO₂), kas var izraisīt elpošanas ceļu iekaisumu un bojājumus. Arī daži pētījumi ar dzīvniekiem liek domāt, ka pēc saskares ar zemu NO₂ koncentrāciju pieaug uzņēmība pret elpošanas ceļu iekaisumiem. Ārstēšanas laikā ar slāpekļa oksīdu NO₂ koncentrācijai jābūt zemākai par 0,5 ppm, ja slāpekļa oksīda devu diapazons ir zemāks par 20 ppm. Ja kādā brīdī NO₂ koncentrācija pārsniedz 1 ppm, slāpekļa oksīda deva nekavējoties jāsamazina. Detalizēta informācija par NO₂ kontroli sniegta 4.2.apakšpunktā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dati par slāpekļa oksīda lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Nav zināms par slāpekļa oksīda izdalīšanos mātes pienā cilvēkam.

INOmax nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai bērna barošanas ar krūti periodā.

Pētījumi par zāļu iedarbību uz auglību nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav būtiska.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēkšņa inhalējamā slāpekļa oksīda terapijas pārtraukšana var izraisīt rikošeta efektu, oksigenācijas pazemināšanos un centrālā spiediena paaugstināšanos un tam sekojošu sistēmiskā asinsspiediena pazemināšanos. Rikošeta reakcija ir visbiežāk sastopamā nelabvēlīgā reakcija, kas saistīta ar INOmax klīnisku lietošanu. Rikošeta reakcija var parādīties gan ārstēšanas sākumā, gan beigās.

Vienā no klīniskajiem pētījumiem (*NINOS*) ārstēšanas grupas bija līdzīgas pēc biežuma un smaguma attiecībā uz intrakraniālo hemorāģiju, IV pakāpes asiņošanu, periventrikulāro leukomalāciju, cerebrālo infarktu, krampju lēkmēm, kam nepieciešama pretkrampju terapija, plaušu asiņošanu un asiņošanu no gremošanas trakta.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajā tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības (*Adverse reactions* — ADRs), kas novērotas, lietojot INOmax, vai nu CINRGI pētījumā, kurā tika iesaistīti 212 jaundzimušie, vai pēcreģistrācijas pieredzē jaundzimušajiem (līdz 1 mēneša vecumam). Attēlotās biežuma kategorijas ir uzskaitītas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^a	-	Methemoglobinēmija ^a	-	-	-
Sirds darbības traucējumi	-	-	-	-	-	Bradikardija ^b (pēc straujas terapijas pārtraukšanas)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	-	Hipotensija ^{a,b,d}	-	-	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	-	Atelektāze ^a	-	-	-	Hipoksija ^{b,d} Aizdusa ^c Nepatīkamas sajūtas krūšu kurvī ^c Sausums rīklē ^c
Nervu sistēmas traucējumi	-	-	-	-	-	Galvassāpes ^c Reibonis ^c

a: identificēts klīniskos pētījumos.

b: identificēts pēcreģistrācijas pieredzē.

c: identificēts pēcreģistrācijas pieredzē, novēroja veselības aprūpes personālam pēc nejaušas iedarbības.

d: pēcreģistrācijas pieredzes (PMSS) dati, ar akūtu zāļu padeves pārtraukšanu un / vai piegādes sistēmas atteici saistītās iedarbības sekas. Aprakstītas ātras rikošeta reakcijas pēc straujas ielpojāmā slāpekļa oksīda terapijas pārtraukšanas, tādās kā pastiprināta plaušu asinsvadu sašaurināšanās un hipoksija, kas provocē kardiovaskulāro kolapsu.

Atlasītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhalējamā slāpekļa oksīda terapija var izraisīt methemoglobīna paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

INOmax pārdozēšana izpaužas kā methemoglobīna un NO₂ līmeņa paaugstināšanās. Paaugstināts NO₂ līmenis var būt par iemeslu akūtam plaušu bojājumam. Methemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pazemina asinsrites sistēmas skābekļa pārnese spēju. Klīniskajos pētījumos pacienti ar NO₂ līmeni, kas augstāks par 3 ppm, vai methemoglobīna līmeni, kas augstāks par 7%, tika ārstēti, samazinot INOmax devu vai pārtraucot tā lietošanu.

Methemoglobīna līmeņa normalizēšana, ko neizdodas sasniegt pēc terapeitiskās devas samazināšanas vai pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, atkarībā no klīniskā stāvokļa var tikt veikta ar intravenozām C vitamīna injekcijām, intravenozām metilēnzilā injekcijām vai asins pārliešanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi elpošanas sistēmas līdzekļi, ATĶ kods: R07 AX01.

Slāpekļa oksīds ir daudzu organisma šūnu vielmaiņas produkts. Tas atslābina asinsvadu gludo muskulatūru, piesaistoties pie citosola guanilātciklāzes hēma daļas, aktivizējot guanilātciklāzi un palielinot cikliskā guanozīna 3',5'-monofosfāta intracelulāro līmeni, kā rezultātā rodas vazodilatācija. Pēc ieelpošanas slāpekļa oksīds rada selektīvu plaušu asinsvadu paplašināšanos.

INOmax palielina arteriālā skābekļa parciālo spiedienu (PaO_2), paplašinot plaušu asinsvadus labāk ventilētajās plaušu daļās un tādējādi pārdalot plaušu asins plūsmu prom no plaušu reģioniem ar sliktāku ventilēšanas/perfūzijas (V/Q) attiecību uz reģioniem ar normālu V/Q attiecību.

Persistējoša pulmonālā hipertensija jaundzimušajiem (*PPHJ*) izveidojas kā primārs attīstības defekts vai kā sekundāra reakcija uz citiem patoloģiskiem stāvokļiem, tādiem kā mekonija aspirācijas sindroms (*MAS*), pneimonija, sepse, jaundzimušo hialīno membrānu slimība, iedzimtā diafragmas trūce (*CDH*) un pulmonālā hipoplāzija. Šajos gadījumos pulmonālo asinsvadu pretestība (*PVR*) ir augsta, un tas rada sekundāri hipoksēmiju šuntēšanas “no labās uz kreiso” dēļ caur atvērtu *ductus arteriosus* un *foramen ovale*. Jaundzimušajiem ar persistentu jaundzimušo pulmonālo hipertensiju INOmax izmantošana var uzlabot oksigenāciju (kā to parāda būtiska PaO_2 vērtības palielināšanās).

INOmax efektivitāte ir pētīta laikā vai priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem ar dažādas etioloģijas hipoksisku elpošanas mazspēju.

NINOS pētījumā 235 jaundzimušie ar hipoksisku elpošanas mazspēju randomizēti saņēma 100% skābekli ar ($n = 114$) vai bez ($n = 121$) slāpekļa oksīda, kura sākotnējā koncentrācija lielākoties bija 20 ppm, kam sekoja iespējami ātra atradināšana un pāreja uz mazākām devām; vidējais ekspozīcijas ilgums bija 40 stundas. Dubultaklā randomizētā ar placebo kontrolētā pētījuma gaitā bija paredzēts noteikt, vai inhalētais slāpekļa oksīds varētu samazināt letālo gadījumu skaitu un/vai nepieciešamību uzsākt ekstrakorporālo membrāno oksigenāciju (*ECMO*). Jaundzimušajiem, kuru reakcija pie 20 ppm nebija pilnvērtīga, tika novērtēta reakcija uz 80 ppm slāpekļa oksīda devu vai uz kontroles gāzi. Kopējais nāves gadījumu un/vai *ECMO* uzsākšanas (iespējami definētā primārā beigu koncentrācija) gadījumu biežums parādīja būtiskas priekšrocības pacientu grupai, kas bija saņēmusi slāpekļa oksīdu (46% pret 64%, $p = 0,006$). Turpmākā datu apstrāde ļāva secināt, ka lielāku slāpekļa oksīda devu izmantošana nenodrošina papildu pozitīvo efektu. Negatīvo efektu apstrāde liecināja par līdzīgu stāvokli abās grupās. Pēc terapijas 18–24 mēnešu vecumā veiktais mentālais, motoriskais, audioloģiskais un neiroloģiskais abu grupu novērtējums uzrādīja līdzīgus rezultātus.

CINRGI pētījumā 186 laikā vai gandrīz laikā dzimuši jaundzimušie ar hipoksisku elpošanas mazspēju un kam nebija plaušu hipoplāzijas randomizēti saņēma vai nu INOmax ($n = 97$), vai slāpekļa gāzi (placebo; $n = 89$) ar sākotnējo devu 20 ppm un sekojošu devas samazināšanu līdz 5 ppm 4 līdz 24 stundās ar 44 stundu vidējo ārstēšanas ilgumu. Pētījumam noteiktā kontrolrobeža bija nepieciešamība uzsākt *ECMO*. INOmax grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu *ECMO* bija nepieciešama ievērojami mazākam jaundzimušo skaitam (31% pret 57%, $p < 0,001$). INOmax grupā bija būtiski uzlabota asins apgāde ar skābekli (oksigenēšana), šo parametru nosakot pēc PaO_2 , OI un alveolārā - arteriālā gradienta ($p < 0,001$ visiem parametriem). No 97 ar INOmax ārstētiem pacientiem 2 pacienti (2%) tika atskaitīti no medikamenta pētījuma, jo to methemoglobīna līmenis bija augstāks par 4%. Abās pētījuma grupās negatīvo gadījumu biežums un skaits bija līdzīgi.

Pacientiem, kuriem tiek veikta sirds ķirurģija, bieži tiek novērota plaušu arteriālā spiediena paaugstināšanās plaušu vazokonstrikcijas dēļ. Ir pierādīts, ka inhalētais slāpekļa oksīds selektīvi samazina pulmonālo asinsvadu pretestību un samazina pieaugošo pulmonālo artēriju spiedienu. Tas var palielināt labā kambara izsviedes frakciju. Šī iedarbība savukārt noved pie uzlabotas asinsrites un oksigenācijas plaušu asinsritē.

INOT27 pētījumā 795 priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie (GL (grūtniecības laiks) < 29 nedēļām) ar hipoksisko elpošanas mazspēju, sākot ar pirmajām 24 dzīves stundām, randomizēti saņēma vai nu INOmax (n=395) 5 ppm devu, vai slāpekli (placebo n=400) un tika ārstēti ne mazāk par 7 dienām līdz pat 21 dienai. Sākotnējais rezultāts, ko veidoja apvienotas iedarbības nāves gala punkti vai BDP 36 GL nedēļās, dažādās grupās nebija nozīmīgi atšķirīgi pat, ja kā neatkarīgie mainīgie tika pieskaņoti gestācijas vecums ($p = 0,40$) vai dzimšanas svars ($p = 0,41$). Vispārējās intraventrikulārās asiņošanas sastopamība starp tiem, kuri tika ārstēti ar iNO, bija 114 (28,9%), salīdzinot ar 91 (22,9%) jaundzimušo kontroles grupā. Vispārējais nāves gadījumu skaits 36 nedēļā iNO grupā bija nedaudz augstāks – 53/395 (13,4%), salīdzinot ar kontroles grupu (42/397 (10,6%). INOT27 pētījums, pētot iNO iedarbību hipoksiskiem priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem, neuzrādīja dzīvības uzlabošanu bez BPD. Tomēr šajā pētījumā netika novērota atšķirība IVH vai nāves gadījumu biežumā. BALLAR1 pētījums, kas arī vērtēja iNO iedarbību uz priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem, bet kas sāka iNO lietošanu 7 dienās un devas lielums bija 20 ppm, uzrādīja nozīmīgu jaundzimušo dzīves pieaugumu bez BPD gestācijas 36 nedēļā – 121 (45% pret 95 (35,4%) $p < 0,028$. Šajā pētījumā netika novērotas nelabvēlīgas iedarbības pieauguma pazīmes.

Slāpekļa oksīds ķīmiski reaģē ar skābekli, veidojot slāpekļa dioksīdu.

Slāpekļa oksīda molekulā ir viens nespārots elektrons, kas molekulu padara reaģētspējīgu. Bioloģiskajos audos, reaģējot ar superoksīdu (O_2^-), slāpekļa oksīds var veidot peroksinitrītu – nestabilu savienojumu, kas tālāko oksidēšanās-reducēšanās reakciju rezultātā var izraisīt audu bojājumus. Turklāt slāpekļa oksīdam ir afinitāte pret metaloproteīniem, un tas var reaģēt ar proteīnu SH-grupām, veidojot nitrozila savienojumus. Slāpekļa oksīda ķīmiskās reaģētspējas klīniskā nozīmība audos nav zināma. Pētījumi liecina, ka slāpekļa oksīds elpošanas ceļos uzrāda pulmonālo farmakodinamisko iedarbību jau pie 1 ppm koncentrācijas.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par INOmax lietošanu visās pediatrikās populācijās apakšgrupās ar stabilu plaušu hipertensiju un citu plaušu - sirds nepietiekamību. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2.apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Slāpekļa oksīda farmakokinētika ir pētīta pieaugušajiem. Slāpekļa oksīds pēc inhalācijas tiek absorbēts sistēmiski. Lielākā tā daļa šķērso plaušu kapilāru sienas, kur tas savienojas ar hemoglobīnu, kas ir par 60% līdz 100% piesātināts ar skābekli. Šajā skābekļa piesātinājuma līmenī slāpekļa oksīds galvenokārt savienojas ar oksihemoglobīnu, veidojot methemoglobīnu un nitrātu. Pie zema skābekļa piesātinājuma slāpekļa oksīds var savienoties ar dezoksihemoglobīnu, īslaicīgi veidojot nitrozilhemoglobīnu, kas reakcijā ar skābekli tiek pārvērst par slāpekļa oksīdiem un methemoglobīnu. Pulmonālajā sistēmā slāpekļa oksīds var savienoties ar skābekli un ūdeni, veidojot slāpekļa dioksīdu un nitrītu, kas attiecīgi reaģēs ar oksihemoglobīnu, veidojot methemoglobīnu un nitrātu. Tādējādi lielajā asinsrites lokā nonākošā slāpekļa oksīda metabolisma beigu produkti galvenokārt ir methemoglobīns un nitrāts.

Jaundzimušajiem ar elpošanas mazspēju ir pētīts methemoglobīna sadalījums organismā kā funkcija no laika un kontakta ar dažādām slāpekļa oksīda koncentrācijām. Methemoglobīna koncentrācija pieaug pirmo 8 stundu laikā pēc slāpekļa oksīda terapijas uzsākšanas. Vidējais methemoglobīna līmenis saglabājās zem 1% grupā, kas saņēma placebo, un grupās, kas saņēma 5 ppm un 20 ppm INOmax, bet sasniedza apmēram 5% grupā, kas saņēma 80 ppm INOmax. Methemoglobīna līmeņi virs 7% tika sasniegti vienīgi tiem pacientiem, kuri saņēma 80 ppm INOmax, un to skaits bija 35% no grupas. Vidējais laiks methemoglobīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai šiem 13 pacientiem bija 10 ± 9 (SD) stundas (vidēji 8 stundas), bet viens patients 7% līmeni nerasniedza līdz 40 stundai.

Kā galvenais slāpekļa oksīda metabolīts urīnā tika atrasts nitrāts, kas veidoja vairāk par 70% no iecelptās slāpekļa oksīda devas. Nitrāts no plazmas izdalās caur nierēm ātrumā, kāds ir sasniedzams glomerulārajai filtrācijai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos ietekme tika novērota tikai pie iedarbības, kas uzskatāma par pietiekami lielāku nekā maksimālā iedarbība cilvēkam, norādot uz nelielu nozīmi klīniskajā praksē.

Akūta toksicitāte ir saistīta ar anoksiju, ko izraisījis paaugstināts methemoglobīna līmenis.

Slāpekļa oksīds dažās pārbaudes sistēmās ir genotoksisks. Lietojot žurkām inhalācijās, ieteicamajā devā (20 ppm) 20 stundas/dienā līdz pat divus gadus, pierādījumu par kancerogēnu iedarbību nebija. Lielāka iedarbība nav pētīta.

Nav veikti pētījumi par reproduktīvo toksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Slāpekļis

6.2. Nesaderība

Skābekļa klātbūtnē NO strauji veido NO₂ (skatīt 4.5.apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Jāievēro visi noteikumi, kas attiecas uz darbu ar gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā labi vēdināmās telpās vai vēdināmās novietnēs, kur tie ir aizsargāti no lietus un tiešas saules gaismas iedarbības.

Aizsargājiet gāzes balonus no triecieniem, krišanas, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma vai aizdegšanās avotiem.

Uzglabāšana aptiekas nodaļās

Gāzes baloni jāuzglabā plašās, tīrās un slēdzamās telpās, kas paredzētas tikai medicīnā izmantojamo gāzu uzglabāšanai. Šajās telpās jānorobežo atsevišķs nodaļējums tieši slāpekļa oksīda gāzes balonu uzglabāšanai.

Uzglabāšana medicīnas nodaļās

Gāzes baloni jāizvieto atbilstoši aprīkotās vietās, kur nodrošināta to atrašanās vertikālā stāvoklī.

Gāzes balonu transportēšana

Gāzes baloni jātransportē tā, lai tos pasargātu no triecieni un krišanas riska.

Pārvietojot ar INOmax ārstējamus pacientus slimnīcas teritorijā vai ārpus tās, gāzes baloni pienācīgi jānostiprina vertikālā stāvoklī attālināti no pacienta un jāgādā, lai tie nenokristu un nerastos gāzes padeves traucējumi. Īpaša uzmanība jāpievērš arī spiediena regulatora nostiprināšanai, lai izsargātos no nejaušām padeves kļūmēm.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma izmēri:

2 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

2 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un INOmeter ierīci ar ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un INOmeter ierīci ar ventiļa rokratu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par INOmax lietošanu/sagatavošanu lietošanai

Pievienojot INOmax gāzes balonu pievadsistēmai, vienmēr nodrošiniet, lai koncentrācija gāzes balonā ir tāda pati kā koncentrācija, kurai šī sistēma ir konfigurēta.

Lai izvairītos no jebkādiem negadījumiem, pilnībā jāievēro sekojoši norādījumi:

- pirms lietošanas jāpārbauda, vai materiāls ir labā stāvoklī;
- gāzes baloniem jābūt stabili novietotiem drošā vietā, lai nepieļautu to nejaušu apgāšanos;
- ventilim jābūt pilnībā atvērtam, bet tā atvēršanai nedrīkst pielietot pārmērīgu spēku
- balonus ar bojātu ventili nedrīkst ne izmantot, ne remontēt. Baloni, kuru ventilis nav aizsargāts ar vāciņu vai apvalku jānodod izplatītājam vai ražotājam;
- jāizmanto speciāls savienojums ar 30 mm vītņi, kas paredzēts lietošanai medicīnā un atbilst ISO 5145 standarta prasībām, un spiediena regulators, kas iztur spiedienu, kurš vienāds ar vismaz 1,5 maksimālo gāzes balona darba spiedienu (155 bāri);
- lai nepieļautu slāpekļa dioksīda ieelpošanu, spiediena regulators pirms katras lietošanas reizes būtu jāiztīra (jāizpūš) ar slāpekļa - slāpekļa oksīda maisījumu;
- spiediena regulatoru nedrīkst pievilkt ar plakanknaiblēm, lai nesabojātu blīvi.

Visiem iekārtas elementiem, ieskaitot savienojumus, caurulītes un kontūras, kas tiek izmantoti slāpekļa oksīda piegādē, jābūt izgatavotiem no materiāliem, kas saderīgi ar šo gāzi. No korozijas viedokļa piegādes sistēmu var sadalīt divās zonās: 1) no gāzes balona ventiļa līdz mitrinātājam (sausā gāze) un 2) no mitrinātāja līdz izvadam (mitra gāze, kas var saturēt NO₂). Pārbaudes ir parādījušas, ka sausus slāpekļa oksīda maisījumus var lietot kopā ar vairumu materiālu. Tomēr slāpekļa dioksīda un mitruma klātbūtne rada agresīvu vidi. No konstrukcijās izmantojamiem metāliem var ieteikt tikai nerūsējošo tēraudu. Slāpekļa oksīda izmantošanas sistēmās pārbaudītie polimēri ietver polietilēnu (PE) un polipropilēnu (PP). Nevajadzētu lietot butilkaučuku, poliamīdu un poliuretānu.

Politri fluorhloretīlēns, heksafluorpropēna-vinilidēna kopolimērs un politetrafluoretīlēns tiek plaši pielietoti darbam ar tīru slāpekļa oksīdu un citām koroziju izraisošām gāzēm. Šie polimēri tiek uzskatīti par tik inertiem, ka to pārbaude nav vajadzīga.

Ir aizliegts uzstādīt slāpekļa oksīda cauruļvadu sistēmas ar fiksētu cauruļvadu tīklu un termināliem gāzes padevei no gāzes balonu uzglabāšanas vietas.

Parasti nav nepieciešams veikt liekās gāzes atsūkņēšanu, tomēr ir jākontrolē gaisa kvalitāte darba vietā; NO vai NO₂/NO_x gāzes koncentrācija nedrīkst pārsniegt nacionāli noteiktos ierobežojumus darba vietās. Nejauša INOmax iedarbība ir saistīta ar nevēlamajām blakusparādībām slimmīcu darbiniekiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar standarta ventiļa rokratu aprīkotos balonus nevar izmantot ar INOmax DSIR piegādes sistēmu.

Norādījumi par izmantoto gāzes balonu iznīcināšanu

Kad gāzes balons ir tukšs, to nedrīkst izmest. Tukšos gāzes balonus savāc piegādātājs

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 01/08/2001

Pārreģistrācijas datums: 01/06/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 800 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Slāpekļa oksīds (Nitric oxide) (NO) 800 ppm mol/mol.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Medicīniskā gāze, saspiesta

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

INOmax kopā ar ventilāciju un citām atbilstošām aktīvām vielām tiek nozīmēts:

- jaundzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu 34 nedēļas un vairāk, kuri cieš no hipoksiskas respiratoras mazspējas, kas saistīta ar klīniski vai ehokardiogrāfiski pierādītu pulmonālo hipertensiju. Ar nolūku uzlabot oksigenāciju un samazināt ekstrakorporālo membrānu oksigenācijas nepieciešamību;
- kā daļa no pirmsoperācijas un pēcoperācijas pulmonālas hipertensijas ārstēšanas pieaugušajiem un jaundzimušiem bērniem, zīdaiņiem un maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem 0-17 gadu vecumā apvienojumā ar sirds ķirurģiju, lai selektīvi samazinātu plaušu arteriālo spiedienu un uzlabotu labā sirds kambara darbību un oksigenāciju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Persistējoša pulmonāla hipertensija jaundzimušajiem (PPHJ)

Slāpekļa oksīda izmantošanu kontrolē ārsts ar jaundzimušo neonatālās intensīvas aprūpes pieredzi. Šīs terapijas nozīmēšanas tiesības ir tām jaundzimušo aprūpes iestādēm, kas saņēmušas atbilstošu apmācību slāpekļa oksīda izmantošanā. INOmax var izsniegt tikai saskaņā ar jaundzimušo aprūpes speciālista izrakstītu recepti.

INOmax lietojams jaundzimušiem bērniem, kuriem nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija (MPV), un paredzamais ventilācijas ilgums pārsniedz 24 stundas. INOmax lietošanu var uzsākt tikai pēc MPV optimizēšanas. Tas ietver elpošanas tilpuma/spiediena un plaušu funkcionālo rādītāju optimizēšanu (surfaktants, augstfrekvences ventilēšana, pozitīvais izelpas beigu spiediens).

Ar sirds ķirurģiju saistīta pulmonāla hipertensija

Slāpekļa oksīda izmantošanu kontrolē ārsts ar sirds un torakālās anestēzijas un intensīvās terapijas pieredzi. Šīs terapijas nozīmēšanas tiesības ir tām sirds un torakālās ārstniecības iestādēm, kas saņēmušas atbilstošu apmācību slāpekļa oksīda izmantošanā. INOmax var izsniegt tikai saskaņā ar anesteziologa vai intensīvās terapijas ārsta izrakstītu recepti.

Devas

Persistējoša pulmonāla hipertensija jaundzimušajiem (PPHJ)

Maksimālā ieteicamā INOmax deva ir 20 ppm (daļas no miljona), un šo devu nevajadzētu pārsniegt. Galvenajos klīniskajos pētījumos sākuma deva bija 20 ppm. INOmax jāuzsāk, cik vien ātri iespējams, un 4-24 stundu laikā deva jāmazina līdz 5 ppm, ar nosacījumu, ka šī deva nodrošina adekvātu arteriālo oksigenāciju. Inhalētā slāpekļa oksīda terapija jāuztur 5 ppm līmenī, līdz jaundzimušā oksigenāciju var nodrošināt ar FiO_2 (ieelpotā skābekļa frakcija) $< 0,60$.

Ārstēšanu var turpināt 96 stundas vai līdz brīdim, kad kompensēts nepietiekamais piesātinājums ar skābekli un var sākt jaundzimušā atradināšanu no INOmax terapijas. Ārstēšanas ilgums ir dažāds, bet parasti tas ir līdz četrām dienām. Gadījumos, ja nav reakcijas uz ieelpoto slāpekļa oksīdu, skatīt 4.4. apakšpunktā sniegto informāciju.

Atradināšana

Atslēgšana no INOmax jāsāk pēc tam, kad būtiski mazināti MPV režīmi vai 96 stundas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Kad pieņemts lēmums neturpināt slāpekļa oksīda inhalācijas, vispirms devu uz 30 līdz 60 minūtēm samazina līdz 1 ppm. Ja šajā laikā (deva 1 ppm) nenovēro oksigenācijas izmaiņas, FiO_2 palielina par 10%, un INOmax lietošana pārtrauc. Pēc INOmax padeves pārtraukšanas jaundzimušie rūpīgi jānovēro, sekojot, vai neparādās hipoksēmijas pazīmes. Ja oksigenācija pazeminās vairāk nekā par 20%, INOmax lietošana jāatjauno 5 ppm līmenī un INOmax terapijas atcelšanas iespēja atkārtoti jāapsver pēc 12 līdz 24 stundām. Jaundzimušajiem, kuriem INOmax terapiju neizdodas atcelt 4 dienu laikā, jāveic rūpīga citu iespējamo slimību diagnosticēšana.

Ar sirds ķirurģiju saistīta pulmonāla hipertensija

INOmax var lietot tikai pēc saglabājošas parametru optimizācijas. Klīniskos pētījumos INOmax pirmsoperācijas ietvaros ir dots papildus citiem standarta ārstēšanas režīmiem, tostarp inotropiskiem un vazodilatantiem medikamentiem. INOmax ir jāievada, stingri kontrolējot asinsrites dinamiku un oksigenāciju.

Jaundzimuši bērni, zīdaiņi un mazi bērni, bērni un pusaudži 0 līdz 17 gadu vecumā

Inhalētā slāpekļa oksīda sākuma deva ir 10 ppm (daļas no miljona) no inhalētās gāzes. Devu var palielināt līdz 20 ppm, ja mazākā deva nav devusi pietiekamu klīnisku iedarbību. Jāievada mazākā efektīvā deva. Atradinot devu samazina līdz 5 ppm ar noteikumu, ka pie šīs mazākās devas saglabājas pietiekams plaušu artērijas spiediens un arteriālā oksigenācija.

Klīniskie dati par ieteicamo devu vecumā no 12 līdz 17 gadiem ir ierobežoti.

Pieaugušie

Inhalētā slāpekļa oksīda sākuma deva ir 20 ppm (daļas no miljona) no inhalētās gāzes. Devu var palielināt līdz 40 ppm, ja mazākā deva nav devusi pietiekamu klīnisku iedarbību. Jāievada mazākā efektīvā deva, un atradinot devu samazina līdz 5 ppm, ar noteikumu, ka pie šīs mazākās devas saglabājas pietiekams plaušu artērijas spiediens un arteriālā oksigenācija.

Ieelpotais slāpekļa oksīds strauji iedarbojas, un 5–20 minūšu laikā ir redzama plaušu artērijas spiediena un arteriālās oksigenācijas uzlabošanās. Ja reakcija nav pietiekama, devu var titrēt ne ātrāk kā pēc 10 minūtēm.

Ja pēc 30 minūšu ilgās terapijas neparādās labvēlīga fizioloģiska iedarbība, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Ārstēšanu var uzsākt jebkurā pirmsoperācijas kursa brīdī, lai pazeminātu pulmonālo spiedienu. Klīniskos pētījumos ārstēšana bieži tika uzsākta pirms atvienošanas no kardiopulmonālās šuntēšanas. Inhalētais NO pirmsoperācijas ietvaros ir dots laika posmos līdz 7 dienām, bet parastie ārstēšanas laiki ir 24–28 stundas.

Atradināšana

Atslēgšanu no INOmax sāk kopā ar atradināšanu no mākslīgas ventilēšanas aparāta un inotropiskā atbalsta tūlīt pēc tam, kad hemodinamika ir stabilizējusies. Inhalētā slāpekļa oksīda terapiju pārtrauc pakāpeniski. Devu pakāpeniski samazina līdz 1 ppm 30 minūtēs, rūpīgi novērojot sistēmisko un centrālo spiedienu, un tad pārtrauc pavisam.

Atradināšana jāmēģina veikt ne mazāk kā ik pēc katrām 12 stundām pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir stabils ar mazu INOmax devu.

Pārāk strauja atradināšana no inhalētā slāpekļa oksīda rada plaušu arteriālā spiediena atkārtotas paaugstināšanās risku ar tam sekojošu nestabilu asinsriti.

Pediatriskā populācija

Vēl nav pierādīta INOmax drošība un efektivitāte priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu, kas mazāks par 34 nedēļām. Šobrīd pieejamie dati ir aprakstīti 5.1.apakšpunktā, tomēr, uz tiem pamatojoties, nevar dot ieteikumus vai noteikt devas.

Lietošanas veids

Endotraheopulmonālai lietošanai

Slāpekļa oksīdu pacientam piegādā ar MPV palīdzību pēc tā atšķaidīšanas ar skābekļa/gaisa maisījumu, izmantojot apstiprinātu (CE marķējums) slāpekļa oksīda piegādes sistēmu. Ierīces uzstādīšanas laikā, pirms terapijas sākšanas, nodrošiniet, lai ierīces iestatījumi atbilstu gāzes koncentrācijai gāzes balonā.

Piegādes sistēmai neatkarīgi no izmantotā mākslīgās ventilēšanas aparāta jānodrošina pastāvīga inhalētā INOmax koncentrācija. Mākslīgās plaušu ventilēšanas nepārtrauktu plūsmu jaundzimušajiem var sasniegt, ievadot mazu INOmax plūsmu ieelpā. Intermitējošas plūsmas ventilēšana savukārt var izraisīt slāpekļa oksīda koncentrācijas lēcienveida kāpumus. Izmantojot intermitējošas plūsmas ventilēšanu, slāpekļa oksīda piegādes sistēmai jādarbojas tā, lai nepieļautu šādu strauju slāpekļa oksīda koncentrācijas kāpumu veidošanos.

Ieelpotā INOmax koncentrācija nepārtraukti jāmēra ventilēšanas aparāta kontūra ieelpas pievadā tuvu pacientam. Slāpekļa dioksīda (NO₂) koncentrācija un FiO₂ arī jāmēra tajā pašā vietā, izmantojot kalibrētu un apstiprinātu (CE marķējums) kontroles aprīkojumu. Pacientu drošības nolūkos trauksmes sistēmā jāiestata atbilstoši kritiskie līmeņi INOmax (± 2 ppm no nozīmētās devas), NO₂ (1 ppm) un FiO₂ ($\pm 0,05$). Jābūt pieejamiem arī datiem par spiedienu INOmax gāzes balonā, lai to varētu savlaicīgi nomainīt, izvairoties no ārstēšanas netīšas pārtraukšanas. Vienmēr jābūt pieejamiem rezerves gāzes baloniem nomaīnai. INOmax terapijai jābūt pieejamai arī manuālu ventilēšanas gadījumos, piemēram, aspirācijas, pacienta transportēšanas un reanimācijas situācijās.

Sistēmas vai sienas elektriskā kontakta bojājuma gadījumā jābūt pieejamam rezerves strāvas avotam un rezerves slāpekļa oksīda piegādes sistēmai. Sprieguma padevei kontroles aparatūrai jābūt neatkarīgai no slāpekļa oksīda piegādes iekārtas darbības.

Vairumā valstu darba likumdošanā noteiktā ekspozīcijas augšējā robeža (vidējā ekspozīcija), cilvēkiem atrodoties kontaktā ar slāpekļa oksīdu, ir 25 ppm 8 stundu laikā (30 mg/m³), bet atbilstošā robeža NO₂ ir 2–3 ppm (4–6 mg/m³).

Lietošanas apmācība

Slimnīcu personāla apmācības procesa svarīgākie elementi ir šādi:

Pareiza uzstādīšana un savienojumi

- Savienojumi ar balonu un ar ventilējamā pacienta elpināšanas kontūru.

Ekspluatācija

- Pirms lietošanas pārbaudes procedūra (procedūru saraksts, kas veicami tieši pirms katra pacienta pieslēgšanas, lai pārlicinātos, ka sistēma darbojas pareizi un ir atbrīvota no NO₂).
- Iekārtas iestatīšana pareizas slāpekļa oksīda koncentrācijas padevei pacientam.
- Augstākās un zemākās pieļaujamās koncentrācijas trauksmes signālu iestatīšana NO, NO₂ un O₂ kontrolei.
- Manuālās rezerves piegādes sistēmas izmantošana.
- Procedūras pareizai balonu pārslēgšanai un sistēmas izpūšanai.
- Trauksmes signāli par darbības traucējumiem un to novēršanas iespējām.
- NO, NO₂ un O₂ monitoru kalibrēšana.
- Ikmēneša sistēmas darbības pārbaudes procedūras.

Methemoglobīna (MetHb) veidošanās kontrole

Ir zināms, ka jaundzimušajiem un maziem bērniem salīdzinājumā ar pieaugušajiem ir samazināta MetHb reduktāzes aktivitāte. Methemoglobīna līmenis jānosaka vienas stundas laikā pēc INOmax terapijas uzsākšanas, izmantojot analizatoru, kas spēj ticami atšķirt fetālo (embrionālo) hemoglobīnu un methemoglobīnu. Ja šis lielums ir lielāks par 2,5%, INOmax deva jāsamazina un jāapsver zāļu, piemēram, metilēnzilā izmantošana. Lai gan sākotnēji zēlam methemoglobīna līmenim nav tendences izteikti paaugstināties, tomēr piesardzības dēļ būtu vēlams methemoglobīna līmeni kontrolēt katru dienu vai reizi divās dienās.

Pieaugušajiem, kuriem tiek veikta sirds ķirurģija, methemoglobulīna līmenis jāmēra vienas stundas laikā pēc INOmax terapijas uzsākšanas. Ja methemoglobulīna daļa paceļas līdz līmenim, kas potenciāli apdraud pietiekamu skābekļa piegādi, INOmax deva jāsamazina un jāapsver zāļu, piemēram, metilēnzilā izmantošana.

Slāpekļa dioksīda (NO₂) veidošanās kontrole

Katru reizi tieši pirms uzsāk darbu ar pacientu, jāveic atbilstoša procedūra sistēmas tīrīšanai, lai atbrīvotu to no NO₂. NO₂ koncentrācija jāuztur pēc iespējas zemāka, un tai vienmēr jābūt mazākai par 0,5 ppm. Ja NO₂ koncentrācija ir lielāka par 0,5 ppm, jāpārbauda piegādes sistēmas pareiza darbība, jāpārkalibrē NO₂ analizators un, ja tas iespējams, jāsamazina INOmax koncentrācija un/vai FiO₂. Ja novēro neparedzētas izmaiņas INOmax koncentrācijā, jāpārbauda piegādes sistēmas pareiza darbība un jāpārkalibrē analizators.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Jaundzimušie, kas atkarīgi no šunta “no labās uz kreiso” vai nozīmīga šunta “no kreisās uz labo”.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neadekvāta reakcija

Ja 4–6 stundas pēc INOmax terapijas uzsākšanas nav klīniski adekvātas atbildes uz terapiju, jāievēro sekojoši nosacījumi.

Lai izvairītos no stāvokļa pasliktināšanās sakarā ar INOmax terapijas strauju pārtraukšanu, uz citu slimnīcu pārsūtāmiem pacientiem transportēšanas laikā jānodrošina slāpekļa oksīda pieejamība. Ja pacienta stāvoklis ilgstoši pasliktinās vai mēģinājumi to uzlabot bijuši neveiksmīgi, atkarībā no situācijas jāapsver speciālo palīgmetožu, piemēram, ekstrakorporālās membrānās oksigenācijas (ECMO) izmantošana.

Īpašas pacientu grupas

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar iedzimtu diafragmas trūci netika konstatēts efekts no inhalētā slāpekļa oksīda.

Slāpekļa oksīda inhalācijas var pasliktināt sirds mazspēju “no kreisās uz labo” šunta gadījumā. Tas notiek inhalētā slāpekļa oksīda izraisītās nevēlamās pulmonālās vazodilatācijas dēļ, kas savukārt provocē jau esošās pulmonālās hiperperfūzijas tālāku palielināšanos, tādējādi radot iespēju izraisīt

plaušu piepildīšanās vai iztukšošanās funkcijas traucējumus. Tāpēc pirms slāpekļa oksīda terapijas uzsākšanas ieteicams veikt pulmonālās artērijas kateterizāciju vai ehokardiogrāfiski izmeklēt centrālās hemodinamikas stāvokli. Pacientiem ar komplikētiem sirdsdarbības traucējumiem inhalētais slāpekļa oksīds jālieto piesardzīgi, jo asinsrites uzturēšanā svarīgs ir augsts spiediens plaušu artērijā.

Inhalētais slāpekļa oksīds piesardzīgi jālieto arī pacientiem ar kreisā sirds kambara funkcijas traucējumiem un paaugstinātu sākotnējo spiedienu plaušu kapilāros (PCWP), jo viņiem var būt paaugstināts sirds mazspējas attīstības risks (piemēram, plaušu tūska).

Terapijas pārtraukšana

INOMax terapiju nedrīkst pārtraukt strauji, jo tas var izraisīt plaušu arteriālā spiediena (PAP) palielināšanos un/vai asins oksigenācijas pakāpes (PaO₂) pasliktināšanos. Apskābekļošanas pakāpes pasliktināšanos un pulmonālā arteriālā spiediena palielināšanos var novērot arī jaundzimušajiem bez acīmredzamas reakcijas uz INOMax. Atradināšana no inhalētā slāpekļa oksīda jāveic ar maksimālu piesardzību. Pacientiem, kuri jāpārvieto uz citām ārstniecības iestādēm papildus ārstēšanas saņemšanai un kuriem vienlaikus jāturpina inhalēt slāpekļa oksīdu, jāsaģatavo viss nepieciešamais, lai pārvietošanas laikā nodrošinātu inhalējamā slāpekļa oksīda nepārtrauktu piegādi. Ārstam jābūt pieejamai slāpekļa oksīda piegādes rezerves sistēmai pie slimnieka gultas.

Methemoglobīna veidošanās

Liela daļa inhalācijai izmantojamā slāpekļa oksīda tiek absorbēta sistēmiski. Slāpekļa oksīda galaprodukti, kas iekļūst lielajā asinsrites lokā, lielākoties ir methemoglobīns un nitrāts. Methemoglobīna koncentrācija asinīs ir jākontrolē (skatīt 4.2.apakšpunktu).

NO₂ veidošanās

Gāzu maisījumos, kas satur slāpekļa oksīdu un skābekli, ātri veidojas NO₂, līdz ar to slāpekļa oksīds pastarpināti var izraisīt elpceļu iekaisumu un bojājumus. Ja slāpekļa dioksīda koncentrācija pārsniedz 0,5 ppm, slāpekļa oksīda deva jāsamazina

Iedarbība uz trombocītiem

Eksperimenti ar dzīvnieku modeļiem liecina, ka slāpekļa oksīds ietekmē hemostāzi, tādējādi palielinot asiņošanas ilgumu. Pētījumos ar pieaugušiem cilvēkiem iegūtie dati ir pretrunīgi, un randomizētos kontrolētos pētījumos ar laikā vai priekšlaicīgi dzimušiem bērniem, kam konstatēta hipoksiska elpošanas mazspēja, palielināts asiņošanas komplikāciju skaits nav novērots.

Pacientiem ar funkcionālām vai kvantitatīvām trombocītu anomālijām, zemu asinsreces faktoru vai, ja viņi saņem pretasinsreces ārstēšanu, INOMax ievadīšanas laikā ir ieteicama regulāra hemostāzes kontrole un asiņošanas laika mērīšana ilgāk par 24 stundām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli pētījumi par zāļu mijiedarbību nav veikti.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nevar izslēgt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar citām hipoksiskās elpošanas mazspējas ārstēšanā lietojamām zālēm. INOMax var uzrādīt aditīvu efektu uz methemoglobīnēmijas attīstības risku, lietojot kopā ar slāpekļa oksīda donoru vielām, tajā skaitā nātrija nitroprusīdu un nitroglicerīnu. INOMax uzmanīgi jālieto kopā ar tolazolīnu, dopamīnu, dobutamīnu, steroīdiem, surfaktantu un augstfrekvences ventilēšanu. .

Kompleksa lietošana ar citiem vazodilatoriem (piemēram, sildenafilu) nav plaši izpētīta. Pieejamie dati liecina par aditīvu iedarbību uz centrālo asinsriti, plaušu arteriālo spiedienu un labā sirds kambara darbību. Inhalētā slāpekļa dioksīda kombinēšana ar citiem vazodilatoriem, kuri aktivizē ciklisko guanozīna monofosfātu (cGMF) vai ciklisko adenoziņa monofosfātu (cAMF), jāveic piesardzīgi.

Pastāv palielināts methemoglobīna veidošanās risks, ja terapijā kopā ar slāpekļa oksīdu vienlaicīgi tiek izmantotas vielas ar iepriekš zināmu tendenci palielināt methemoglobīna koncentrāciju (piemēram, alkilnitrāti un sulfonamīdi). Vienas, par kurām zināms, ka tās rada palielinātu methemoglobīna līmeni, kopā ar inhalējamu slāpekļa oksīdu jālieto uzmanīgi. Prilokaīns, ievadīts perorāli, parenterāli vai arīģi,

var izraisīt methemoglobinēmiju. Jāuzmanās, ja INOmax nozīmē vienlaicīgi ar prilokaīna saturošām zālēm.

Skābekļa klātbūtnē slāpekļa oksīds ātri tiek oksidēts par atvasinājumiem, kas ir toksiski bronhu epitēlijam un alveolu kapilārajai membrānai. Galvenā veidotā viela ir slāpekļa dioksīds (NO₂), kas var izraisīt elpošanas ceļu iekaisumu un bojājumus. Arī daži pētījumi ar dzīvniekiem liek domāt, ka pēc saskares ar zemu NO₂ koncentrāciju pieaug uzņēmība pret elpošanas ceļu iekaisumiem. Ārstēšanas laikā ar slāpekļa oksīdu NO₂ koncentrācijai jābūt zemākai par 0,5 ppm, ja slāpekļa oksīda devu diapazons ir zemāks par 20 ppm. Ja kādā brīdī NO₂ koncentrācija pārsniedz 1 ppm, slāpekļa oksīda deva nekavējoties jāsamazina. Detalizēta informācija par NO₂ kontroli sniegta 4.2.apakšpunktā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dati par slāpekļa oksīda lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Nav zināms par slāpekļa oksīda izdalīšanos mātes pienā cilvēkam.

INOmax nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai bērna barošanas ar krūti periodā.

Pētījumi par zāļu iedarbību uz auglību nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav būtiska.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēkšņa inhalējamā slāpekļa oksīda terapijas pārtraukšana var izraisīt rikošeta efektu, oksigenācijas pazemināšanos un centrālā spiediena paaugstināšanos un tam sekojošu sistēmiskā asinsspiediena pazemināšanos. Rikošeta reakcija ir visbiežāk sastopamā nelabvēlīgā reakcija, kas saistīta ar INOmax klīnisku lietošanu. Rikošeta reakcija var parādīties gan ārstēšanas sākumā, gan beigās.

Vienā no klīniskajiem pētījumiem (*NINOS*) ārstēšanas grupas bija līdzīgas pēc biežuma un smaguma attiecībā uz intrakraniālo hemorāģiju, IV pakāpes asiņošanas, periventrikulāro leukomalāciju, cerebrālo infarktu, krampju lēkmēm, kam nepieciešama pretkrampju terapija, plaušu asiņošanu un asiņošanu no gremošanas trakta.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajā tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības (*Adverse reactions* — ADRs), kas novērotas, lietojot INOmax, vai nu CINRGI pētījumā, kurā tika iesaistīti 212 jaundzimušie, vai pēcreģistrācijas pieredzē jaundzimušajiem (līdz 1 mēneša vecumam). Attēlotās biežuma kategorijas ir uzskaitītas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^a	-	Methemoglobinēmija ^a	-	-	-
Sirds darbības traucējumi	-	-	-	-	-	Bradikardija ^b (pēc straujas terapijas pārtraukšanas)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	-	Hipotensija ^{a,b,d}	-	-	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	-	Atelektāze ^a	-	-	-	Hipoksija ^{b,d} Aizdusa ^c Nepatīkamas sajūtas krūšu kurvī ^c Sausums rīklē ^c
Nervu sistēmas traucējumi	-	-	-	-	-	Galvassāpes ^c Reibonis ^c

a: identificēts klīniskos pētījumos.

b: identificēts pēcreģistrācijas pieredzē.

c: identificēts pēcpārdošanas pieredzē, novēroja veselības aprūpes personālam pēc nejaušas iedarbības.

d: pēcreģistrācijas pieredzes (PMSS) dati, ar akūtu zāļu padeves pārtraukšanu un / vai piegādes sistēmas atteici saistītās iedarbības sekas. Aprakstītas ātras rikošeta reakcijas pēc straujas ielpojāmā slāpekļa oksīda terapijas pārtraukšanas, tādās kā pastiprināta plaušu asinsvadu sašaurināšanās un hipoksija, kas provocē kardiovaskulāro kolapsu.

Atlasītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Inhalējamā slāpekļa oksīda terapija var izraisīt methemoglobīna paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

INOMax pārdozēšana izpaužas kā methemoglobīna un NO₂ līmeņa paaugstināšanās. Paaugstināts NO₂ līmenis var būt par iemeslu akūtam plaušu bojājumam. Methemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pazemina asinsrites sistēmas skābekļa pārnese spēju. Klīniskajos pētījumos pacienti ar NO₂ līmeni, kas augstāks par 3 ppm, vai methemoglobīna līmeni, kas augstāks par 7%, tika ārstēti, samazinot INOMax devu vai pārtraucot tā lietošanu.

Methemoglobīna līmeņa normalizēšana, ko neizdodas sasniegt pēc terapeitiskās devas samazināšanas vai pilnīgaszāļu lietošanas pārtraukšanas, atkarībā no klīniskā stāvokļa var tikt veikta ar intravenozām C vitamīna injekcijām, intravenozām metilēnzilā injekcijām vai asins pārliešanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi elpošanas sistēmas līdzekļi, ATĶ kods: R07 AX01.

Slāpekļa oksīds ir daudzu organisma šūnu vielmaiņas produkts. Tas atslābina asinsvadu gludo muskulatūru, piesaistoties pie citosola guanilātciklāzes hēma daļas, aktivizējot guanilātciklāzi un palielinot cikliskā guanozīna 3',5'-monofosfāta intracelulāro līmeni, kā rezultātā rodas vazodilatācija. Pēc ieelpošanas slāpekļa oksīds rada selektīvu plaušu asinsvadu paplašināšanos. INOmax palielina arteriālā skābekļa parciālo spiedienu (PaO_2), paplašinot plaušu asinsvadus labāk ventilētajās plaušu daļās un tādējādi pārdalot plaušu asins plūsmu prom no plaušu reģioniem ar sliktāku ventilēšanas/perfūzijas (V/Q) attiecību uz reģioniem ar normālu V/Q attiecību.

Persistējoša pulmonālā hipertensija jaundzimušajiem (*PPHJ*) izveidojas kā primārs attīstības defekts vai kā sekundāra reakcija uz citiem patoloģiskiem stāvokļiem, tādiem kā mekonija aspirācijas sindroms (*MAS*), pneimonija, sepse, jaundzimušo hialīno membrānu slimība, iedzimtā diafragmas trūce (*CDH*) un pulmonālā hipoplāzija. Šajos gadījumos pulmonālo asinsvadu pretestība (*PVR*) ir augsta, un tas rada sekundāri hipoksēmiju šuntēšanas “no labās uz kreiso” dēļ caur atvērtu *ductus arteriosus* un *foramen ovale*. Jaundzimušajiem ar persistentu jaundzimušo pulmonālo hipertensiju INOmax izmantošana var uzlabot oksigenāciju (kā to parāda būtiska PaO_2 vērtības palielināšanās).

INOmax efektivitāte ir pētīta laikā vai priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem ar dažādas etioloģijas hipoksisku elpošanas mazspēju.

NINOS pētījumā 235 jaundzimušie ar hipoksisku elpošanas mazspēju randomizēti saņēma 100% skābekli ar ($n = 114$) vai bez ($n = 121$) slāpekļa oksīda, kura sākotnējā koncentrācija lielākoties bija 20 ppm, kam sekoja iespējami ātra atradināšana un pāreja uz mazākām devām; vidējais ekspozīcijas ilgums bija 40 stundas. Dubultaklā randomizētā ar placebo kontrolētā pētījuma gaitā bija paredzēts noteikt, vai inhalētais slāpekļa oksīds varētu samazināt letālo gadījumu skaitu un/vai nepieciešamību uzsākt ekstrakorporālo membrāno oksigenāciju (*ECMO*). Jaundzimušajiem, kuru reakcija pie 20 ppm nebija pilnvērtīga, tika novērtēta reakcija uz 80 ppm slāpekļa oksīda devu vai uz kontroles gāzi. Kopējais nāves gadījumu un/vai *ECMO* uzsākšanas (iespējami definētā primārā beigu koncentrācija) gadījumu biežums parādīja būtiskas priekšrocības pacientu grupai, kas bija saņēmusi slāpekļa oksīdu (46% pret 64%, $p = 0,006$). Turpmākā datu apstrāde ļāva secināt, ka lielāku slāpekļa oksīda devu izmantošana nenodrošina papildu pozitīvo efektu. Negatīvo efektu apstrāde liecināja par līdzīgu stāvokli abās grupās. Pēc terapijas 18–24 mēnešu vecumā veiktais mentālais, motoriskais, audioloģiskais un neiroloģiskais abu grupu novērtējums uzrādīja līdzīgus rezultātus.

CINRGI pētījumā 186 laikā vai gandrīz laikā dzimuši jaundzimušie ar hipoksisku elpošanas mazspēju un kam nebija plaušu hipoplāzijas randomizēti saņēma vai nu INOmax ($n = 97$), vai slāpekļa gāzi (placebo; $n = 89$) ar sākotnējo devu 20 ppm un sekojošu devas samazināšanu līdz 5 ppm 4 līdz 24 stundās ar 44 stundu vidējo ārstēšanas ilgumu. Pētījumam noteiktā kontrolrobeža bija nepieciešamība uzsākt *ECMO*. INOmax grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu *ECMO* bija nepieciešama ievērojami mazākam jaundzimušo skaitam (31% pret 57%, $p < 0,001$). INOmax grupā bija būtiski uzlabota asins apgāde ar skābekli (oksigenēšana), šo parametru nosakot pēc PaO_2 , OI un alveolārā - arteriālā gradienta ($p < 0,001$ visiem parametriem). No 97 ar INOmax ārstētiem pacientiem 2 pacienti (2%) tika atskaitīti no medikamenta pētījuma, jo to methemoglobīna līmenis bija augstāks par 4%. Abās pētījuma grupās negatīvo gadījumu biežums un skaits bija līdzīgi.

Pacientiem, kuriem tiek veikta sirds ķirurģija, bieži tiek novērota plaušu arteriālā spiediena paaugstināšanās plaušu vazokonstrikcijas dēļ. Ir pierādīts, ka inhalētais slāpekļa oksīds selektīvi samazina pulmonālo asinsvadu pretestību un samazina pieaugošo pulmonālo artēriju spiedienu. Tas var palielināt labā kambara izsviedes frakciju. Šī iedarbība savukārt noved pie uzlabotas asinsrites un oksigenācijas plaušu asinsritē.

INOT27 pētījumā 795 priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie (GL (grūtniecības laiks) < 29 nedēļām) ar hipoksisko elpošanas mazspēju, sākot ar pirmajām 24 dzīves stundām, randomizēti saņēma vai nu INOmax (n=395) 5 ppm devu, vai slāpekli (placebo n=400) un tika ārstēti ne mazāk par 7 dienām līdz pat 21 dienai. Sākotnējais rezultāts, ko veidoja apvienotas iedarbības nāves gala punkti vai BDP 36 GL nedēļās, dažādās grupās nebija nozīmīgi atšķirīgi pat, ja kā neatkarīgie mainīgie tika pieskaņoti gestācijas vecums ($p = 0,40$) vai dzimšanas svars ($p = 0,41$). Vispārējās intraventrikulārās asiņošanas sastopamība starp tiem, kuri tika ārstēti ar iNO, bija 114 (28,9%), salīdzinot ar 91 (22,9%) jaundzimušo kontroles grupā. Vispārējais nāves gadījumu skaits 36 nedēļā iNO grupā bija nedaudz augstāks – 53/395 (13,4%), salīdzinot ar kontroles grupu (42/397 (10,6%). INOT27 pētījums, pētot iNO iedarbību hipoksiskiem priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem, neuzrādīja dzīvības uzlabošanu bez BPD. Tomēr šajā pētījumā netika novērota atšķirība IVH vai nāves gadījumu biežumā. BALLAR1 pētījums, kas arī vērtēja iNO iedarbību uz priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem, bet kas sāka iNO lietošanu 7 dienās un devas lielums bija 20 ppm, uzrādīja nozīmīgu jaundzimušo dzīves pieaugumu bez BPD gestācijas 36 nedēļā – 121 (45% pret 95 (35,4%) $p < 0,028$. Šajā pētījumā netika novērotas nelabvēlīgas iedarbības pieauguma pazīmes.

Slāpekļa oksīds ķīmiski reaģē ar skābekli, veidojot slāpekļa dioksīdu.

Slāpekļa oksīda molekulā ir viens nesapārots elektrons, kas molekulu padara reaģētspējīgu. Bioloģiskajos audos, reaģējot ar superoksīdu (O_2^-), slāpekļa oksīds var veidot peroksinitrītu – nestabilu savienojumu, kas tālāko oksidēšanās-reducēšanās reakciju rezultātā var izraisīt audu bojājumus. Turklāt slāpekļa oksīdam ir afinitāte pret metaloproteīniem, un tas var reaģēt ar proteīnu SH-grupām, veidojot nitrozila savienojumus. Slāpekļa oksīda ķīmiskās reaģētspējas klīniskā nozīmība audos nav zināma. Pētījumi liecina, ka slāpekļa oksīds elpošanas ceļos uzrāda pulmonālo farmakodinamisko iedarbību jau pie 1 ppm koncentrācijas.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par INOmax lietošanu visās pediatrikās populācijās apakšgrupās ar stabilu plaušu hipertensiju un citu plaušu - sirds nepietiekamību. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2.apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Slāpekļa oksīda farmakokinētika ir pētīta pieaugušajiem. Slāpekļa oksīds pēc inhalācijas tiek absorbēts sistēmiski. Lielākā tā daļa šķērso plaušu kapilāru sienas, kur tas savienojas ar hemoglobīnu, kas ir par 60% līdz 100% piesātināts ar skābekli. Šajā skābekļa piesātinājuma līmenī slāpekļa oksīds galvenokārt savienojas ar oksihemoglobīnu, veidojot methemoglobīnu un nitrātu. Pie zema skābekļa piesātinājuma slāpekļa oksīds var savienoties ar dezoksihemoglobīnu, īslaicīgi veidojot nitrozilhemoglobīnu, kas reakcijā ar skābekli tiek pārvērst par slāpekļa oksīdiem un methemoglobīnu. Pulmonālajā sistēmā slāpekļa oksīds var savienoties ar skābekli un ūdeni, veidojot slāpekļa dioksīdu un nitrītu, kas attiecīgi reaģēs ar oksihemoglobīnu, veidojot methemoglobīnu un nitrātu. Tādējādi lielajā asinsrites lokā nonākošā slāpekļa oksīda metabolisma beigu produkti galvenokārt ir methemoglobīns un nitrāts.

Jaundzimušajiem ar elpošanas mazspēju ir pētīts methemoglobīna sadalījums organismā kā funkcija no laika un kontakta ar dažādām slāpekļa oksīda koncentrācijām. Methemoglobīna koncentrācija pieaug pirmo 8 stundu laikā pēc slāpekļa oksīda terapijas uzsākšanas. Vidējais methemoglobīna līmenis saglabājās zem 1% grupā, kas saņēma placebo, un grupās, kas saņēma 5 ppm un 20 ppm INOmax, bet sasniedza apmēram 5% grupā, kas saņēma 80 ppm INOmax. Methemoglobīna līmeņi virs 7% tika sasniegti vienīgi tiem pacientiem, kuri saņēma 80 ppm INOmax, un to skaits bija 35% no grupas. Vidējais laiks methemoglobīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai šiem 13 pacientiem bija 10 ± 9 (SD) stundas (vidēji 8 stundas), bet viens patients 7% līmeni nerasniedza līdz 40 stundai.

Kā galvenais slāpekļa oksīda metabolīts urīnā tika atrasts nitrāts, kas veidoja vairāk par 70% no iecelptās slāpekļa oksīda devas. Nitrāts no plazmas izdalās caur nierēm ātrumā, kāds ir sasniedzams glomerulārajai filtrācijai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos ietekme tika novērota tikai pie iedarbības, kas uzskatāma par pietiekami lielāku nekā maksimālā iedarbība cilvēkam, norādot uz nelielu nozīmi klīniskajā praksē.

Akūta toksicitāte ir saistīta ar anoksiju, ko izraisījis paaugstināts methemoglobīna līmenis.

Slāpekļa oksīds dažās pārbaudes sistēmās ir genotoksisks. Lietojot žurkām inhalācijās, ieteicamajā devā (20 ppm) 20 stundas/dienā līdz pat divus gadus, pierādījumu par kancerogēnu iedarbību nebija. Lielāka iedarbība nav pētīta

Nav veikti pētījumi par reproduktīvo toksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Slāpekļis

6.2. Nesaderība

Skābekļa klātbūtnē NO strauji veido NO₂ (skatīt 4.5.apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Jāievēro visi noteikumi, kas attiecas uz darbu ar gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā labi vēdināmās telpās vai vēdināmās novietnēs, kur tie ir aizsargāti no lietus un tiešas saules gaismas iedarbības.

Aizsargājiet gāzes balonus no triecieniem, krišanas, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma vai aizdegšanās avotiem.

Uzglabāšana aptiekas nodaļās

Gāzes baloni jāuzglabā plašās, tīrās un slēdzamās telpās, kas paredzētas tikai medicīnā izmantojamo gāzu uzglabāšanai. Šajās telpās jānorobežo atsevišķs nodaļums tieši slāpekļa oksīda gāzes balonu uzglabāšanai.

Uzglabāšana medicīnas nodaļās

Gāzes baloni jāizvieto atbilstoši aprīkotās vietās, kur nodrošināta to atrašanās vertikālā stāvoklī.

Gāzes balonu transportēšana

Gāzes baloni jātransportē tā, lai tos pasargātu no triecieni un krišanas riska.

Pārvietojot ar INOmax ārstējamus pacientus slimnīcas teritorijā vai ārpus tās, gāzes baloni pienācīgi jānostiprina vertikālā stāvoklī attālināti no pacienta un jāgādā, lai tie nenokristu un nerastos gāzes padeves traucējumi. Īpaša uzmanība jāpievērš arī spiediena regulatora nostiprināšanai, lai izsargātos no nejaušām padeves kļūmēm.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma izmēri:

2 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

2 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un INOMeter ierīci ar ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (identificējams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un INOMeter ierīci ar ventiļa rokratu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par INOmax lietošanu/sagatavošanu lietošanai

Pievienojot INOmax gāzes balonu pievadsistēmai, vienmēr nodrošiniet, lai koncentrācija gāzes balonā ir tāda pati kā koncentrācija, kurai šī sistēma ir konfigurēta.

Lai izvairītos no jebkādiem negadījumiem, pilnībā jāievēro sekojoši norādījumi:

- pirms lietošanas jāpārbauda, vai materiāls ir labā stāvoklī;
- gāzes baloniem jābūt stabili novietotiem drošā vietā, lai nepieļautu to nejaušu apgāšanos;
- ventilim jābūt pilnībā atvērtam, bet tā atvēršanai nedrīkst pielietot pārmērīgu spēku
- balonus ar bojātu ventili nedrīkst ne izmantot, ne remontēt. Baloni, kuru ventilis nav aizsargāts ar vāciņu vai apvalku jānodod izplatītājam vai ražotājam;
- jāizmanto speciāls savienojums ar 30 mm vītņi, kas paredzēts lietošanai medicīnā un atbilst ISO 5145 standarta prasībām, un spiediena regulators, kas iztur spiedienu, kurš vienāds ar vismaz 1,5 maksimālo gāzes balona darba spiedienu (155 bāri);
- lai nepieļautu slāpekļa dioksīda ieelpošanu, spiediena regulators pirms katras lietošanas reizes būtu jāiztīra (jāizpūš) ar slāpekļa - slāpekļa oksīda maisījumu;
- spiediena regulatoru nedrīkst pievilkt ar plakanknaiblēm, lai nesabojātu blīvi.

Visiem iekārtas elementiem, ieskaitot savienojumus, caurulītes un kontūras, kas tiek izmantoti slāpekļa oksīda piegādē, jābūt izgatavotiem no materiāliem, kas saderīgi ar šo gāzi. No korozijas viedokļa piegādes sistēmu var sadalīt divās zonās: 1) no gāzes balona ventiļa līdz mitrinātājam (sausā gāze) un 2) no mitrinātāja līdz izvadam (mitra gāze, kas var saturēt NO₂). Pārbaudes ir parādījušas, ka sausus slāpekļa oksīda maisījumus var lietot kopā ar vairumu materiālu. Tomēr slāpekļa dioksīda un mitruma klātbūtne rada agresīvu vidi. No konstrukcijās izmantojamiem metāliem var ieteikt tikai nerūsējošo tēraudu. Slāpekļa oksīda izmantošanas sistēmās pārbaudītie polimēri ietver polietilēnu (PE) un polipropilēnu (PP). Nevajadzētu lietot butilkaučuku, poliamīdu un poliuretānu.

Politri fluorhloretilēns, heksafluorpropēna-vinilidēna kopolimērs un politetrafluoretilēns tiek plaši pielietoti darbam ar tīru slāpekļa oksīdu un citām koroziju izraisošām gāzēm. Šie polimēri tiek uzskatīti par tik inertiem, ka to pārbaude nav vajadzīga.

Ir aizliegts uzstādīt slāpekļa oksīda cauruļvadu sistēmas ar fiksētu cauruļvadu tīklu un termināliem gāzes padevei no gāzes balonu uzglabāšanas vietas.

Parasti nav nepieciešams veikt liekās gāzes atsūkņēšanu, tomēr ir jākontrolē gaisa kvalitāte darba vietā; NO vai NO₂/NO_x gāzes koncentrācija nedrīkst pārsniegt valstī noteiktos ierobežojumus darba

vietās. Nejauša INOmax iedarbība ir saistīta ar nevēlamajām blakusparādībām slimnīcu darbiniekiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar standarta ventiļa rokratu aprīkotos balonus nevar izmantot ar INOmax *DSIR* piegādes sistēmu.

Norādījumi par izmantoto gāzes balonu iznīcināšanu

Kad gāzes balons ir tukšs, to nedrīkst izmest. Tukšos gāzes balonus savāc piegādātājs.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 01/08/2001

Pārreģistrācijas datums: 01/06/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāsniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunots RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma
- Ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks pirms zāļu nonākšanas tirgū katrā dalībvalstī vienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošā materiāla saturu un formu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai, jaunajām zālēm nonākot tirgū, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri gatavojas lietot un/vai noteikt INOmax kā daļu no pirmsoperācijas un pēcoperācijas pulmonālas hipertensijas ārstēšanas pieaugušajiem un bērniem apvienojumā ar sirds ķirurģiju, tiktu nodrošināti ar izglītojošo materiālu komplektu.

Izglītojošo materiālu komplektā ietilpst:

- zāļu raksturojuma kopsavilkums un pacientiem paredzēta INOmax lietošanas instrukcija,
- veselības aprūpes speciālistiem paredzēts izglītojošs materiāls.

Izglītojošajā materiālā jābūt informācijai par šādiem pamatelementiem:

- rikošeta efekta risku un piesardzības pasākumiem, kas jāveic, kad tiek pārtraukta ārstēšana,
- straujas ārstēšanas ar INOmax pārtraukšanas risks, ja piegādes sistēmā rodas kritiska kļūme, un tā novēršana,
- methemoglobīna līmeņa kontrole,
- NO₂ veidošanās kontrole,
- potenciālais asiņošanas un hemostāzes traucējumu risks,
- potenciālie riski, ja INOmax lieto kopā ar citiem vazodilatoriem, kas aktivizē ciklisko guanozīna monofosfātu (cGMF) vai ciklisko adenozīna monofosfātu (cAMF).

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

2 litru gāzes balons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 400 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta
Nitric oxide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Slāpekļa (II) oksīds (NO) 400 ppm mol/mol

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī slāpekli.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Medicīniskā gāze, saspiesta

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15°C temperatūrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Endotraheopulmonālai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Gādājiet, lai bērna vecāki vai aizbildnis pirms zāļu lietošanas bērna ārstēšanai būtu izlasījuši un izpratuši šajā lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus un brīdinājumus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā vertikālā stāvoklī labi vēdināmās telpās.

Gāzes baloni jāaizsargā no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma un aizdegšanās avotiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizmetiet izlietos gāzes balonus. Visi gāzes baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/194/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

10 litru gāzes balons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 400 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta
Nitric oxide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Slāpekļa (II) oksīds (NO) 400 ppm mol/mol.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī slāpekli.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Medicīniskā gāze, saspiesta

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15°C temperatūrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Endotraheopulmonālai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Gādājiet, lai bērna vecāki vai aizbildnis pirms zāļu lietošanas bērna ārstēšanai būtu izlasījuši un izpratuši šajā lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus un brīdinājumus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā vertikālā stāvoklī labi vēdināmās telpās.

Gāzes baloni jāaizsargā no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma un aizdegšanās avotiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizmetiet izlietos balonus. Visi baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/01/194/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

2 litru gāzes balons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 800 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta
Nitric oxide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Slāpekļa (II) oksīds (NO) 800 ppm mol/mol

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī slāpekli.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Medicīniskā gāze, saspiesta

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15°C temperatūrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Endotraheopulmonālai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Gādājiet, lai bērna vecāki vai aizbildnis pirms zāļu lietošanas bērna ārstēšanai būtu izlasījuši un izpratuši šajā lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus un brīdinājumus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā vertikālā stāvoklī labi vēdināmās telpās.

Gāzes baloni jāaizsargā no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma un aizdegšanās avotiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizmetiet izlietos gāzes balonus. Visi gāzes baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/01/194/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

10 litru gāzes balons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOmax 800 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta
Nitric oxide

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Slāpekļa (II) oksīds (NO) 800 ppm mol/mol.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī slāpekli.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Medicīniskā gāze, saspiesta
Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15°C temperatūrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Endotraheopulmonālai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Gādājiet, lai bērna vecāki vai aizbildnis pirms zāļu lietošanas bērna ārstēšanai būtu izlasījuši un izpratuši šajā lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus un brīdinājumus.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Gāzes baloni jāuzglabā vertikālā stāvoklī labi vēdināmās telpās.

Gāzes baloni jāaizsargā no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma un aizdegšanās avotiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizmetiet izlietos balonus. Visi baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/001/194/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INOmax 400 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta Nitric oxide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. nodaļu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INOmax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INOmax lietošanas
3. Kā lietot INOmax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INOmax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INOmax un kādam nolūkam tās lieto

INOmax satur slāpekļa oksīdu, gāzi, kas ir paredzēta:

lai ārstētu jaundzimušos ar plaušu mazspēju, kas saistīta ar augstu asinsspiedienu plaušās; šo stāvokli sauc par hipoksisko elpošanas mazspēju. Pēc ieelpošanas gāzu maisījums var uzlabot asins plūsmu caur plaušām, tādējādi palīdzot palielināt skābekļa daudzumu asinīs, kas nepieciešams Jūsu bērnam.

jaundzimušiem bērniem, zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem 0-17 gadu vecumā un pieaugušajiem ar augstu asinsspiedienu plaušās, kas ir saistīts ar sirds ķirurģiju. Šis gāzu maisījums var uzlabot sirdsdarbību un palielināt asins plūsmu caur plaušām; tas, savukārt, var palielināt skābekļa daudzumu, kas nonāk asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms INOmax lietošanas

Nelietojiet INOmax šādos gadījumos:

- ja Jums (kā pacientam) vai Jūsu bērnam (kā pacientam) ir alerģija (paaugstināta jutība) pret slāpekļa oksīdu vai kādu citu INOmax sastāvdaļu (sīkākai informācijai skatiet 6. punktu, kas ietver pilnu sastāvdaļu sarakstu).
- ja Jums ir teikts, ka Jums (kā pacientam) vai Jūsu bērnam (kā pacientam) ir nepareiza sirds asinsrite.

Īpaša piesardzība, lietojot INOmax, nepieciešama šādos gadījumos

Inhalētais slāpekļa oksīds ne vienmēr var būt efektīvs, tādēļ Jums vai Jūsu bērna ārstēšanai var tikt apsvērtas citas ārstēšanas metodes.

Inhalētais slāpekļa oksīds var ietekmēt asins spēju pārnest skābekli. To kontrolē ar asins paraugiem, un vajadzības gadījumā inhalētā slāpekļa oksīda devu ir jāsamazina.

Slāpekļa oksīds var reaģēt ar skābekli, veidojot slāpekļa dioksīdu, kas var izraisīt elpceļu iekaisumu. Jūsu ārsts vai Jūsu bērna ārsts veiks slāpekļa dioksīda novērošanu, un, ja vērtības pieaug, INOmax terapija tiks korigēta, attiecīgi to samazinot.

Inhalētajam slāpekļa oksīdam var būt neliela ietekme uz Jūsu vai Jūsu bērna trombocītiem (komponentiem, kas palīdz asinīm sarecēt), tādēļ ir jānovēro jebkuras asiņošanas vai hematomas

pazīmes. Ja Jūs redzat jebkuras pazīmes vai simptomus, kas var būt saistīti ar asiņošanu, Jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Nav dokumentēta inhalēta slāpekļa oksīda iedarbība uz jaundzimušiem bērniem ar anomāliju, kad nav pilnīgi izveidojusies diafragma – ar tā saukto “iedzimto diafragmas trūci”.

Jaundzimušiem bērniem ar īpašām sirds anomālijām, ko ārsti sauc par “iedzimtiem sirds defektiem”, inhalētais slāpekļa oksīds var izraisīt asinsrites pasliktināšanos.

Bērni

INOmax nedrīkst lietot priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu, kas mazāks par 34 nedēļām.

Citas zāles un INOmax

Ārsts izlems, kad Jūsu vai Jūsu bērna ārstēšanā izmantojams INOmax un citas zāles, un rūpīgi uzraudzīs ārstēšanas procesu.

Lūdzu, izstāstiet savam ārstam, ja Jūs (kā pacients) vai Jūsu bērns (kā pacients) lieto vai ir nesens lietojuši jebkuras citas zāles, ieskaitot bezrecepšu zāles.

Dažas zāles var ietekmēt asins spēju pārnest skābekli. Pie tām pieder prilokaīns (vietējais anestētiķis, ko lieto sāpju remdēšanai pie nelielām sāpīgām procedūrām, piem. šuvju uzlikšanā, un pie nelielām ķirurģiskām vai diagnostikas procedūrām) vai nitroglicerīns (lieto stenokardijas (sāpes aiz krūšu kaula) ārstēšanā). Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums, lietojot šīs zāles, asinis spēj pārnest skābekli pietiekamā daudzumā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

INOmax nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai laikā, kad baro bērnu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka varētu iestāties grūtniecība, vai ja Jūs barojat bērnu ar krūti, tad pirms ārstēšanas ar INOmax izstāstiet to savam ārstam.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav piemērojams.

INOmax satur slāpekli

3. Kā lietot INOmax

Ārsts noteiks INOmax pareizo devu un pievadīs INOmax Jūsu vai Jūsu bērna plaušām ar sistēmu, kas paredzēta šīs gāzes piegādei. Šī piegādes sistēma nodrošinās, ka, atšķaidot INOmax ar skābekļa/gaisa maisījumu, tiek piegādāts nepieciešamais slāpekļa oksīda daudzums.

Lai gādātu par Jūsu vai Jūsu bērna drošumu, INOmax piegādei paredzētās sistēmas ir aprīkotas ar iekārtām, kas pastāvīgi mēra plaušās nogādājamā slāpekļa oksīda, skābekļa un slāpekļa dioksīda (ķīmiska viela, kas veidojas, sajaucoties slāpekļa oksīdam un skābeklim) daudzumu.

Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums vai Jūsu bērnam nepieciešama ārstēšana ar INOmax.

INOmax tiek ievadīts devās no 10 līdz 20 ppm (daļas no miljona), (maksimālā deva 20 ppm bērniem un 40 ppm pieaugušajiem) no gāzes, ko Jūs vai Jūsu bērns inhalē. Jāievada mazākā efektīvā deva. Parasti ir vajadzīga apmēram 4 dienu ilga ārstēšana jaundzimušiem bērniem ar plaušu mazspēju, kas saistīta ar agstu asinsspiedienu plaušās; šo stāvokli sauc par hipoksisko elpošanas mazspēju.

Bērniem, un pieaugušajiem ar augstu asinsspiedienu plaušās, kas saistīts ar sirds ķirurģiju, INOmax parasti tiek ievadīts 4-48 stundas. Tomēr ārstēšana ar INOmax var notikt arī ilgāk.

Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem vairāk INOmax nekā noteikts

Pārāk liela inhalētā slāpekļa oksīda deva var ietekmēt skābekļa pārnesanas spēju asinīs. To var kontrolēt ar asins paraugiem, un vajadzības gadījumā INOmax deva tiks samazināta un var tikt apsvērta tādu medikamentu kā C vitamīns un metilēnzilais lietošana vai arī asins pārļiešana, lai uzlabotu skābekļa pārnesanas spēju.

Ja pārtraucat lietot INOmax

Ārstēšanu ar INOmax nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Ir zināms, ka novēro zemu asinsspiedienu vai atkārtotu spiediena paaugstināšanos plaušās, ja ārstēšanu ar INOmax pārtrauc pēkšņi, iepriekš nesamazinot devu.

Ārstēšanas beigās ārsts pakāpeniski samazinās Jums vai Jūsu bērnam ievadītā INOmax daudzumu, lai plaušu asinsrite spētu pielāgoties skābekļa/gaisa maisījumam bez INOmax piedevas. Tādēļ var paiet viena vai divas dienas, līdz Jums vai Jūsu bērnam tiek izbeigta ārstēšana ar INOmax.

Ja Jums rodas kādi citi jautājumi par šī medikamenta lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts Jūs vai Jūsu bērnu rūpīgi izmeklēs, lai varētu lemt par šādu blakusparādību iespējamību.

Ar INOmax lietošanu saistītās, ļoti bieži sastopamās blakusparādībās (*ietekmē vairāk par vienu lietotāju no desmit*) ietilpst:

- Zems trombocītu skaits.

Ar INOmax lietošanu saistītās bieži sastopamās blakusparādības (*ietekmē vairāk par vienu lietotāju no 100*) ietver:

- zems asinsspiediens, bezgaisa plauša vai plaušas kolapss.

Blakusparādības, ko novēro retāk (*ietekmē no viena lietotāja no 100 līdz vienam lietotājam no 1000*) ietver:

- methemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, tādējādi samazinot skābekļa pārnesanas spēju.

Blakusparādības, kas var būt, bet to biežums nav zināms (*biežumu nevar novērtēt pēc pieejamiem datiem*):

- bradikardija (lēns sirds ritms) vai pārāk mazs skābekļa daudzums asinīs (skābekļa līmeņa pazemināšanās/hipoksēmija) ārstēšanas pēkšņas pārtraukšanas rezultātā;
- galvassāpes, reibonis, sausums rīklē vai elpas trūkums pēc nejaušas slāpekļa oksīda nokļūšanas apkārtējā gaisā (piem., noplūde no aprīkojuma vai gāzes balona).

Nekavējoties ziņojiet personālam, ja sajūtat galvassāpes, atrodoties tuvu Jūsu bērnam laikā, kad viņš saņem INOmax.

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām izstāstīt ārstam arī tad, ja Jūs vai Jūsu bērns jau izrakstīts no slimnīcas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INOmax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ārstēšanu ar INOmax var veikt tikai slimnīcas personāls.

- INOmax gāzes baloni jāglabā drošā vietā, lai nepieļautu to apgāšanos un iespējamu kaitējumu izraisīšanu.
- INOmax drīkst lietot un ievadīt tikai personāls, kas ir īpaši apmācīts darbam ar INOmax un tā lietošanā.

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Uzglabāšanu pārrauga slimnīcas speciālisti. Gāzes baloni jāuzglabā labi vēdināmās telpās vai vēdināmās novietnēs, kur tie ir aizsargāti no lietus un tiešas saules gaismas iedarbības.

Aizsargājiet gāzes balonus no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma vai aizdegšanās avotiem.

Uzglabāšana aptiekas nodaļās

Gāzes baloni jāuzglabā pietiekami plašās, tīrās un slēdzamās telpās, kas paredzētas tikai medicīnā izmantojamo gāzu uzglabāšanai. Šajās telpās slāpekļa oksīda gāzes baloniem jāatvēr īpašs nodaļējums.

Uzglabāšana medicīnas nodaļās

Gāzes baloni jāizvieto atbilstoši aprīkotās vietās, kur nodrošināta to atrašanās vertikālā stāvoklī.

Neizmetiet izlietotos gāzes balonus. Visi gāzes baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INOmax satur

INOmax aktīvā viela ir slāpekļa oksīds 400 ppm mol/mol.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Cita sastāvdaļa ir slāpekļis.

INOmax ārējais izskats un iepakojums

Medicīniskā gāze, saspiesta

2 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

2 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un *INOMeter* ierīci ar ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un *INOMeter* ierīci ar ventiļa rokratu.

INOmax ir pieejams 2 litru un 10 litru alumīnija gāzes balonos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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
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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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
ukesc@inotherapy.co.uk

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INOmax 800 ppm mol/mol medicīniskā gāze, saspiesta Nitric oxide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. nodaļu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INOmax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INOmax lietošanas
3. Kā lietot INOmax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INOmax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INOmax un kādam nolūkam tās lieto

INOmax satur slāpekļa oksīdu, gāzi, kas ir paredzēta:

lai ārstētu jaundzimušos ar plaušu mazspēju, kas saistīta ar augstu asinsspiedienu plaušās; šo stāvokli sauc par hipoksisko elpošanas mazspēju. Pēc ieelpošanas gāzu maisījums var uzlabot asins plūsmu caur plaušām, tādējādi palīdzot palielināt skābekļa daudzumu asinīs, kas nepieciešams Jūsu bērnam.

jaundzimušiem bērniem, zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem 0-17 gadu vecumā un pieaugušajiem ar augstu asinsspiedienu plaušās, kas ir saistīts ar sirds ķirurģiju. Šis gāzu maisījums var uzlabot sirdsdarbību un palielināt asins plūsmu caur plaušām; tas, savukārt, var palielināt skābekļa daudzumu, kas nonāk asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms INOmax lietošanas

Nelietojiet INOmax šādos gadījumos:

- ja Jums (kā pacientam) vai Jūsu bērnam (kā pacientam) ir alerģija (paaugstināta jutība) pret slāpekļa oksīdu vai kādu citu INOmax sastāvdaļu (sīkākai informācijai skatiet 6. punktu, kas ietver pilnu sastāvdaļu sarakstu).
- ja Jums ir teikts, ka Jums (kā pacientam) vai Jūsu bērnam (kā pacientam) ir nepareiza sirds asinsrite.

Īpaša piesardzība, lietojot INOmax, nepieciešama šādos gadījumos

Inhalētais slāpekļa oksīds ne vienmēr var būt efektīvs, tādēļ Jums vai Jūsu bērna ārstēšanai var tikt apsvērtas citas ārstēšanas metodes.

Inhalētais slāpekļa oksīds var ietekmēt asins spēju pārnest skābekli. To kontrolē ar asins paraugiem, un vajadzības gadījumā inhalētā slāpekļa oksīda devu ir jāsamazina.

Slāpekļa oksīds var reaģēt ar skābekli, veidojot slāpekļa dioksīdu, kas var izraisīt elpceļu iekaisumu. Jūsu ārsts vai Jūsu bērna ārsts veiks slāpekļa dioksīda novērošanu, un, ja vērtības pieaug, INOmax terapija tiks korigēta, attiecīgi to samazinot.

Inhalētajam slāpekļa oksīdam var būt neliela ietekme uz Jūsu vai Jūsu bērna trombocītiem (komponentiem, kas palīdz asinīm sarecēt), tādēļ ir jānovēro jebkuras asiņošanas vai hematomas

pazīmes. Ja Jūs redzat jebkuras pazīmes vai simptomus, kas var būt saistīti ar asiņošanu, Jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Nav dokumentēta inhalēta slāpekļa oksīda iedarbība uz jaundzimušiem bērniem ar anomāliju, kad nav pilnīgi izveidojusies diafragma – ar tā saukto “iedzimto diafragmas trūci”.

Jaundzimušiem bērniem ar īpašām sirds anomālijām, ko ārsti sauc par “iedzimtiem sirds defektiem”, inhalētais slāpekļa oksīds var izraisīt asinsrites pasliktināšanos.

Bērni

INOmax nedrīkst lietot priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar gestācijas vecumu, kas mazāks par 34 nedēļām.

Citas zāles un INOmax

Ārsts izlems, kad Jūsu vai Jūsu bērna ārstēšanā izmantojams INOmax un citas zāles, un rūpīgi uzraudzīs ārstēšanas procesu.

Lūdzu, izstāstiet savam ārstam, ja Jūs (kā pacients) vai Jūsu bērns (kā pacients) lieto vai ir nesen lietojuši jebkuras citas zāles, ieskaitot bezrecepšu zāles.

Dažas zāles var ietekmēt asins spēju pārnest skābekli. Pie tām pieder prilokaīns (vietējais anestētiķis, ko lieto sāpju remdēšanai pie nelielām sāpīgām procedūrām, piem. šuvju uzlikšanā, un pie nelielām ķirurģiskām vai diagnostikas procedūrām) vai nitroglicerīns (lieto stenokardijas (sāpes aiz krūšu kaula)ārstēšanā). Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums, lietojot šīs zāles, asinis spēj pārnest skābekli pietiekamā daudzumā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

INOmax nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai laikā, kad baro bērnu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka varētu iestāties grūtniecība, vai ja Jūs barojat bērnu ar krūti, tad pirms ārstēšanas ar INOmax izstāstiet to savam ārstam.

Pirms jebkuru medikamentu lietošanas lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav piemērojams.

INOmax satur slāpekli

3. Kā lietot INOmax

Ārsts noteiks INOmax pareizo devu un pievadīs INOmax Jūsu vai Jūsu bērna plaušām ar sistēmu, kas paredzēta šīs gāzes piegādei. Šī piegādes sistēma nodrošinās, ka, atšķaidot INOmax ar skābekļa/gaisa maisījumu, tiek piegādāts nepieciešamais slāpekļa oksīda daudzums.

Lai gādātu par Jūsu vai Jūsu bērna drošumu, INOmax piegādei paredzētās sistēmas ir aprīkotas ar iekārtām, kas pastāvīgi mēra plaušās nogādājamā slāpekļa oksīda, skābekļa un slāpekļa dioksīda (ķīmiska viela, kas veidojas, sajaucoties slāpekļa oksīdam un skābeklim) daudzumu.

Jūsu ārsts jāizlems, cik ilgi Jums vai Jūsu bērnam nepieciešama ārstēšana ar INOmax.

INOmax tiek ievadīts devās no 10 līdz 20 ppm (daļas no miljona), (maksimālā deva 20 ppm bērniem un 40 ppm pieaugušajiem) no gāzes, ko Jūs vai Jūsu bērns inhalē. Jāievada mazākā efektīvā deva. Parasti ir vajadzīga apmēram 4 dienu ilga ārstēšana jaundzimušiem bērniem ar plaušu mazspēju, kas saistīta ar augstu asinsspiedienu plaušās; šo stāvokli sauc par hipoksisko elpošanas mazspēju.

Bērniem, un pieaugušajiem ar augstu asinsspiedienu plaušās, kas saistīts ar sirds ķirurģiju, INOmax parasti tiek ievadīts 4-48 stundas. Tomēr ārstēšana ar INOmax var notikt arī ilgāk.

Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem vairāk INOmax nekā noteikts

Pārāk liela inhalētā slāpekļa oksīda deva var ietekmēt skābekļa pārnesanas spēju asinīs. To var kontrolēt ar asins paraugiem, un vajadzības gadījumā INOmax deva tiks samazināta un var tikt apsvērta tādu medikamentu kā C vitamīns un metilēnzilais lietošana vai arī asins pārļiešana, lai uzlabotu skābekļa pārnesanas spēju.

Ja pārtraucat lietot INOmax

Ārstēšanu ar INOmax nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Ir zināms, ka novēro zemu asinsspiedienu vai atkārtotu spiediena paaugstināšanos plaušās, ja ārstēšanu ar INOmax pārtrauc pēkšņi, iepriekš nesamazinot devu.

Ārstēšanas beigās ārsts pakāpeniski samazinās Jums vai Jūsu bērnam ievadītā INOmax daudzumu, lai plaušu asinsrite spētu pielāgoties skābekļa/gaisa maisījumam bez INOmax piedevas. Tādēļ var paiet viena vai divas dienas, līdz Jums vai Jūsu bērnam tiek izbeigta ārstēšana ar INOmax.

Ja Jums rodas kādi citi Jautājumi par šī medikamenta lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts Jūs vai Jūsu bērnu rūpīgi izmeklēs, lai varētu lemt par šādu blakusparādību iespējamību.

Ar INOmax lietošanu saistītās, ļoti bieži sastopamās blakusparādībās (*ietekmē vairāk par vienu lietotāju no desmit*) ietilpst:

- Zems trombocītu skaits.

Ar INOmax lietošanu saistītās bieži sastopamās blakusparādības (*ietekmē vairāk par vienu lietotāju no 100*) ietver:

- zems asinsspiediens, bezgaisa plauša vai plaušas kolapss.

Blakusparādības, ko novēro retāk (*ietekmē no viena lietotāja no 100 līdz vienam lietotājam no 1000*) ietver:

- methemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, tādējādi samazinot skābekļa pārnesanas spēju.

Blakusparādības, kas var būt, bet to biežums nav zināms (*biežumu nevar novērtēt pēc pieejamiem datiem*):

- bradikardija (lēns sirds ritms) vai pārāk mazs skābekļa daudzums asinīs (skābekļa līmeņa pazemināšanās/hipoksēmija) ārstēšanas pēkšņas pārtraukšanas rezultātā;
- galvassāpes, reibonis, sausums rīklē vai elpas trūkums pēc nejaušas slāpekļa oksīda nokļūšanas apkārtējā gaisā (piem., noplūde no aprīkojuma vai gāzes balona).

Nekavējoties ziņojiet personālam, ja sajūtat galvassāpes, atrodoties tuvu Jūsu bērnam laikā, kad viņš saņem INOmax.

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām izstāstīt ārstam arī tad, ja Jūs vai Jūsu bērns jau izrakstīts no slimnīcas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INOmax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ārstēšanu ar INOmax var veikt tikai slimnīcas personāls.

- INOmax gāzes baloni jāglabā drošā vietā, lai nepieļautu to apgāšanos un iespējamu kaitējumu izraisīšanu.
- INOmax drīkst lietot un ievadīt tikai personāls, kas ir īpaši apmācīts darbam ar INOmax un tā lietošanā.

Jāievēro visi noteikumi darbam ar augstspiediena gāzes baloniem.

Uzglabāšanu pārrauga slimnīcas speciālisti. Gāzes baloni jāuzglabā labi vēdināmās telpās vai vēdināmās novietnēs, kur tie ir aizsargāti no lietus un tiešas saules gaismas iedarbības.

Aizsargājiet gāzes balonus no triecieniem, kritieniem, oksidējošiem un uzliesmojošiem materiāliem, mitruma, karstuma vai aizdegšanās avotiem.

Uzglabāšana aptiekas nodaļās

Gāzes baloni jāuzglabā pietiekami plašās, tīrās un slēdzamās telpās, kas paredzētas tikai medicīnā izmantojamo gāzu uzglabāšanai. Šajās telpās slāpekļa oksīda gāzes baloniem jāatvērī īpašs nodalījums.

Uzglabāšana medicīnas nodaļās

Gāzes baloni jāizvieto atbilstoši aprīkotās vietās, kur nodrošināta to atrašanās vertikālā stāvoklī.

Neizmetiet izlietotos gāzes balonus. Visi gāzes baloni jānodod to piegādātājam iznīcināšanai.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INOmax satur

INOmax aktīvā viela ir slāpekļa oksīds 800 ppm mol/mol. Pie 155 bāru spiediena piepildīts 2 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 307 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Pie 155 bāru spiediena piepildīts 10 litru tilpuma gāzes balons satur tādu gāzes daudzumu, kas atbilst 1535 litriem gāzes pie 1 bāra spiediena 15 °C temperatūrā.

Cita sastāvdaļa ir slāpekļis.

INOmax ārējais izskats un iepakojums

Medicīniskā gāze, saspiesta

2 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

2 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un *INOMeter* ierīci ar ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un standarta ventiļa rokratu.

10 litru alumīnija gāzes balons (atpazīstams pēc zilgani zaļas krāsas augšdaļā un balta korpusa), kas piepildīts zem 155 bāru spiediena un aprīkots ar nerūsējošā tērauda pozitīvā (atlikuma) spiediena ventili ar speciālu izvada savienojumu un *INOMeter* ierīci ar ventiļa rokratu.

INOMax ir pieejams 2 litru un 10 litru alumīnija gāzes balonos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Zviedrija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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
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

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 Ketten 7
NL - 5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>