

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

INOmax 400 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid dusnatý (NO) 400 ppm mól/mól.

Dvojlitrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

Desaťlitrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1 535 l plynu s tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Medicínálny plyn stlačený

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

INOmax v súčinnosti s podporou ventilácie a ďalšími vhodnými liečivami je indikovaný:

- na liečbu novorodencov po  $\geq 34$ -týždňovej gravidite s hypoxickým zlyhávaním dýchania spojeným s klinickým alebo echokardiografickým dôkazom pulmonálnej hypertenzie na zlepšenie okysličovania a na zníženie potreby extrakorporálnej membránovej oxygenácie,
- ako súčasť liečby peri- a pooperačnej pulmonálnej hypertenzie u dospelých, novorodencov, dojčiat a batoliat, a detí a dospievajúcich od 0 do 17 rokov v súvislosti s operáciou srdca, na selektívne zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a na zlepšenie funkcie pravej komory a oxygenácie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Pretrvávajúca pulmonálna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Oxid dusnatý sa musí predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s neonatálnou intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa musí obmedzovať na tie novorodenecké jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. INOmax sa môže podávať iba na základe predpisu neonatológa.

INOmax sa má používať u ventilovaných novorodencov s očakávanou potrebou podpory >24 hodín. INOmax sa musí používať iba po optimalizovaní dýchacej podpory. Tá zahŕňa optimalizovanie dychového objemu/tlakov a zosilnenie činnosti pľúc (surfaktant, vysokofrekvenčná ventilačná technika a pozitívny konečný expiračný tlak).

#### Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Oxid dusnatý sa má predpisovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s kardiotorakálnou anestéziou a intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa má obmedziť na tie kardiotorakálne

jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. INOmax sa má podávať iba na základe predpisu anesteziológa alebo lekára poskytujúceho intenzívnu starostlivosť.

### Dávkovanie

#### Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Maximálna odporúčaná dávka INOmaxu je 20 ppm. Táto dávka sa nesmie prekročiť. Počiatočná dávka v pivotných klinických skúškach bola 20 ppm. Dávka sa musí vysadzovať na 5 ppm ihneď potom, ako to je možné v rámci 4 - 24 hodinovej terapie, a pod podmienkou, že oxygenácia je adekvátna aj pri nižšej dávke. Inhalačná terapia oxidom dusnatým sa musí udržiavať na 5 ppm až dovtedy, kým sa oxygenácia novorodenca nezlepší natoľko, že  $FiO_2$  (*fraction of inspired oxygen*, frakcia vdychovaného kyslíka) < 0,60.

Liečbu možno udržiavať až do 96 hodín, alebo kým sa neodstráni základná kyslíková desaturácia a kým novorodenec nebude pripravený na vysadenie terapie INOmaxom. Trvanie terapie je rôzne, ale poväčšine menej ako štyri dni. V prípade zlyhania odpovede na inhalovaný oxid dusnatý, pozrite si prosím časť 4.4.

#### *Vysadenie*

O vysadenie INOmaxu sa treba pokúsiť po podstatnom znížení ventilačnej podpory alebo po 96 hodinách terapie. Po prijatí rozhodnutia o ukončení terapie inhalovaním oxidu dusnatého sa dávka musí znížiť na 1 ppm na 30 minút až jednu hodinu. Ak sa pri podávaní 1 ppm INOmaxu nezaznamená žiadna zmena v okysličovaní,  $FiO_2$  by sa malo zvýšiť o 10 %, ukončiť podávanie INOmaxu a pozorne sledovať príznaky hypoxémie u novorodencov. Pri poklese oxygenácie o >20 % sa musí terapia INOmaxom obnoviť na 5 ppm a ukončenie terapie INOmaxom znova zvážiť po 12 až 24 hodinách. Dojčatá, u ktorých INOmax nemohol byť vysadený do 4 dní, by mali podstúpiť dôkladné diagnostické vyšetrenie na iné choroby.

#### Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

INOmax sa má používať iba po optimalizovanej konzervatívnej podpore. V klinických štúdiách sa INOmax podával v perioperačnom období spolu s ďalšími štandardnými liečebnými režimami vrátane inotropných a vazodilátorov. INOmax sa má podávať pri dôkladnom sledovaní hemodynamiky a oxygenácie.

#### *Novorodenci, dojčatá a batol'atá, deti a dospievajúci od 0 do 17 rokov:*

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 10 ppm (parts per million) inhalovaného plynu. Keď nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 20 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Klinické údaje podporujúce túto navrhnutú dávku vo vekovom rozsahu 12 až 17 rokov sú obmedzené.

#### *Dospelí*

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (parts per milion) inhalovaného plynu. Keď nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 40 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Účinky inhalovaného oxidu dusnatého sú rýchle; zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a zlepšenie oxygenácie sa dosiahne do 5 – 20 minút. V prípade nedostatočnej odpovede sa dávka môže titrovať po minimálne 10 minútach.

Ak po 30-minútovej skúšobnej liečbe nie sú prospešné fyziologické účinky zjavné, treba zvážiť ukončenie liečby.

Liečba na zníženie pulmonálneho tlaku sa môže začať v ktoromkoľvek perioperačnom časovom bode. V klinických štúdiách sa liečba často začala pred oddelením od kardio-pulmonálneho bajpasu. Inhalovaný NO sa podával až 7 dní počas perioperačného časového obdobia, ale bežný čas liečby je 24 – 48 hodín.

#### *Vysadenie*

Treba sa pokúsiť o vysadenie INOmaxu ihneď po stabilizovaní hemodynamiky spolu s odstavovaním od ventilácie a inotropnej podpory. Ukončovanie inhalačnej liečby oxidom dusnatým sa má vykonávať postupne. Dávka sa má za dôsledného monitorovania systémového a centrálného tlaku postupne znižovať na 1 ppm počas 30 minút, a potom prívod plynu ukončiť.

O vysadenie sa treba pokúsiť aspoň každých 12 hodín po stabilizácii pacienta na nízkej dávke INOmaxu.

Príliš rýchle vysadenie inhalačnej liečby oxidom dusnatým prináša riziko opätovného zvýšenia pulmonálneho arteriálneho tlaku s následnou obehovou nestabilitou.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť INOmaxu u predčasne narodených detí po gravidite kratšej ako 34 týždňov ešte neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné, sa nachádzajú v časti 5.1, ale nemožno stanoviť žiadne odporúčanie ani dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Na endotracheopulmonálne použitie.

Oxid dusnatý sa pacientovi podáva mechanickým ventilátorom po rozriedení zmesou kyslíka so vzduchom. Použije sa schválený systém na podávanie oxidu dusnatého (s označením CE). Pred začatím liečby a počas nastavovania sa uistite, či je zariadenie nastavené v súlade s koncentráciou plynovej tlakovej fľaše.

Systém podávania musí zabezpečovať konštantnú koncentráciu inhalovaného INOmaxu, nezávislú od ventilátora. S kontinuálnym neonatálnym ventilátorom to možno dosiahnuť infúziou malého prietoku INOmaxu do inspiračnej vetvy okruhu ventilátora. Neonatálna intermitentná ventilácia sa môže spájať so vznikom výkyvov v koncentrácii oxidu dusnatého. Systém podávania oxidu dusnatého pre intermitentnú prietokovú ventiláciu musí adekvátne zamedziť výkyvom v koncentrácii oxidu dusnatého.

Koncentrácia vdychovaného INOmax sa musí kontinuálne merať v inspiračnej vetve okruhu v blízkosti pacienta. V rovnakom mieste sa pomocou kalibrovaného a schváleného monitorovacieho zariadenia (s označením CE) musí merať aj koncentrácia oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub>. Kvôli bezpečnosti pacienta sa musia nastaviť vhodné alarmy pre INOmax ( $\pm 2$  ppm od predpísanej dávky), NO<sub>2</sub> (1 ppm) a FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Tlak v plynovej tlakovej fľaši s INOmaxom sa musí zobrazovať, čím sa umožní výmena plynového valca bez neúmyselnej straty terapie, a musia byť k dispozícii rezervné plynové valce kvôli včasnej výmene. INOmaxová terapia musí byť k dispozícii pre manuálnu ventiláciu, ako odsávanie, preprava pacienta a resuscitácia.

V prípade poruchy systému alebo výpadku napájania v sieťovom rozvode musí byť k dispozícii zálohový akumulátorový napájací zdroj a rezervný systém podávania oxidu dusnatého. Napájací zdroj monitorovacieho prístroja musí byť nezávislý od funkcie systému podávania.

Vo väčšine krajín je vrchný limit pôsobenia (priemerná expozícia) oxidu dusnatého na personál, definovaný v pracovnoprávnom zákonodarstve, rovný 25 ppm za 8 hodín (30 mg/m<sup>3</sup>) a príslušný limit pre NO<sub>2</sub> je 2 - 3 ppm (4 - 6 mg/m<sup>3</sup>).

### *Výcvik v podávaní*

Kľúčové prvky, ktoré musia byť obsiahnuté vo výcviku nemocničného personálu sú nasledovné.

#### Správne nastavenie a pripojenia

- Pripojenia k plynovej tlakovej fľaši a k dýchaciemu okruhu pacienta na ventilátore

#### Činnosť

- Kontrolný zoznam procedúr pred použitím (postupnosť krokov nevyhnutných bezprostredne pred začatím terapie u každého pacienta zabezpečujúci, že systém riadne pracuje a že systém je vyčistený od NO<sub>2</sub>)
- Nastavenie zariadenia na podávanie správnej koncentrácie oxidu dusnatého
- Nastavenie monitorov NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> na horné a spodné limity alarmu
- Použitie rezervného manuálneho systému podávania
- Správny postup výmeny plynových tlakových fliaš a čistenia systému
- Odstraňovanie porúch alarmov
- Kalibrácia monitorov NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>
- Mesačný systém vykonávania kontroly postupov

#### *Monitorovanie tvorby methemoglobínu (MetHb)*

Je známe, že novorodenci a dojčatá majú v porovnaní s dospelými zníženú aktivitu reduktázy MetHb. Do jednej hodiny od začatia terapie INOmaxom sa musí zmerať úroveň methemoglobínu použitím analyzátoru, ktorý dokáže spoľahlivo rozlíšiť fetálny hemoglobín od methemoglobínu. Ak je úroveň >2,5 %, dávku INOmaxu treba znížiť a možno zvážiť podávanie redukčných liekov, ako je metylénová modrá. Hoci významné zvýšenie úrovne methemoglobínu je nezvyčajné pri nízkej prvej úrovni, je rozumné zopakovať merania methemoglobínu vždy po jednom až dvoch dňoch.

U dospelých podstupujúcich operáciu srdca sa má hladina methemoglobínu stanoviť do jednej hodiny po začatí liečby INOmaxom. Ak sa frakcia methemoglobínu zvýši na úroveň, ktorá potenciálne naruší adekvátny príjem kyslíka, dávka INOmaxu sa má znížiť a môže sa zvážiť podanie redukčných liekov, napríklad metylénovej modrej.

#### *Monitorovanie tvorby oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>)*

Bezprostredne pred začatím terapie každému pacientovi sa systém musí vhodným postupom vyčistiť od NO<sub>2</sub>. Koncentrácia NO<sub>2</sub> sa musí udržiavať tak nízko ako je možné a vždy < 0,5 ppm. Keď je NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm musí sa skontrolovať, či systém podávania funguje správne, analyzátor NO<sub>2</sub> sa musí prekalibrovať a ak je to možné musí sa znížiť INOmax a/alebo FiO<sub>2</sub>. V prípade neočakávanej zmeny koncentrácie INOmaxu sa musí skontrolovať, či systém podávania funguje správne, a analyzátor sa musí prekalibrovať.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Novorodenci, u ktorých je známa závislosť od pravoľavého, alebo významného ľavoľavého krvného skratu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Neadekvátna odpoveď

Ak sa 4 - 6 hodín po nasadení INOmaxu klinická reakcia vyhodnotí ako neadekvátna, musí sa zvážiť nasledovné.

Aby sa predišlo zhoršeniu stavu pacientov, ktorí majú byť prevezení do inej nemocnice, v dôsledku akútneho prerušenia podávania INOmaxu, treba počas prepravy zabezpečiť dostupnosť oxidu dusnatého. Ak sa stav trvalo zhoršuje, alebo ak sa stav nezlepšuje, definovaný kritériami podľa

miestnych okolností, treba v prípade, ak sú k dispozícii, zvažovať možnosti záchranných zásahov, ako je mimotelová membránová kyslíková liečba (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO).

#### Osobitné skupiny pacientov

V klinických skúškach u pacientov s vrodenou bránicovou herniou nebola účinnosť použitia inhalovaného oxidu dusnatého preukázaná.

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže zhoršiť stav kardiálnej insuficiencie s ľavo-pravým skratom. Príčinou je nežiaduca pulmonálna vazodilatácia spôsobená inhalovaným oxidom dusnatým, čo vedie k ďalšiemu zvýšeniu už existujúcej pulmonálnej hyperperfúzie, a teda k potenciálnemu vzniku predného alebo zadného zlyhávania. Z tohto dôvodu sa pred podaním oxidu dusnatého odporúča vykonať pulmonálnu arteriálnu katetrizáciu alebo echokardiografické vyšetrenie centrálnej hemodynamiky. Inhalovaný oxid dusnatý sa má používať opatrne u pacientov s komplexnou srdcovou vadou, keď je vysoký tlak v pľúcnej artérii dôležitý na udržanie obehu.

Inhalovaný oxid dusnatý sa má tiež opatrne používať u pacientov s poruchou funkcie ľavej komory a zvýšeným východiskovým pulmonálnym kapilárnym tlakom v zaklinení (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), pretože títo pacienti môžu mať zvýšené riziko zlyhávania srdca (napr. pľúcny edém).

#### Ukončenie liečby

Podávanie INOmaxu sa nemá ukončiť náhle, pretože to môže spôsobiť nárast pulmonálneho arteriálneho tlaku (pulmonary artery pressure, PAP) a/alebo zhoršenie okysličovania krvi ( $\text{PaO}_2$ ). Zhoršenie okysličovania a zvýšenie PAP sa môže vyskytnúť aj u novorodencov bez zjavnej reakcie na INOmax. Vysadzovanie inhalovaného oxidu dusnatého sa má vykonávať obozretne. U pacientov prepravovaných do iných zariadení na ďalšiu liečbu, u ktorých treba pokračovať s inhalovaním oxidu dusnatého, sa majú prijať opatrenia na zaručenie nepretržitej dodávky inhalovaného oxidu dusnatého počas prepravy. Lekár má mať prístup k záložnému systému podávania oxidu dusnatého priam pri lôžku.

#### Tvorba methemoglobínu

Značná časť oxidu dusnatého na inhaláciu sa absorbuje systémovo. Konečnými produktmi oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do veľkého krvného obehu, sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan. Koncentrácie methemoglobínu v krvi sa majú sledovať (pozri časť 4.2).

#### Tvorba $\text{NO}_2$

V zmesiach plynu obsahujúcich oxid dusnatý a  $\text{O}_2$  sa rýchlo tvorí  $\text{NO}_2$ . Oxid dusnatý tak môže spôsobiť zápal dýchacích ciest a ich poškodenie. Pri prekročení koncentrácie 0,5 ppm oxidu dusičitého sa dávkovanie oxidu dusnatého musí znížiť.

#### Vplyv na krvné doštičky

Modelové skúšky na zvieratách preukázali, že oxid dusnatý môže pôsobiť na hemostázu, čím sa predlžuje čas krvácania. Výsledky získané u dospelých sú protikladné a v randomizovaných kontrolovaných skúškach sa nezaznamenali zvýšené komplikácie s krvácaním u donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyháváním dýchania.

Počas podávania INOmaxu, ktoré trvá viac ako 24 hodín, pacientom s funkčnými alebo kvantitatívnymi anomáliami krvných doštičiek, s nízkym koagulačným faktorom, alebo pacientom, ktorým sa podáva antikoagulačná liečba, sa odporúča pravidelné sledovanie hemostázy a stanovovanie času krvácania.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Na základe dostupných údajov sa nedá vylúčiť klinicky významná interakcia s inými liekmi používanými pri liečení hypoxického zlyhávania dýchania. INOmax môže spolu s donormi oxidu dusnatého zvyšovať riziko vývoja methemoglobémie, vrátane nitroprusidu sodného a nitroglycerínu. INOmax bol bezpečne aplikovaný s tolazolínom, dopamínom, dobutamínom, steroidmi, surfaktantom a vysokofrekvenčnou ventiláciou.

Kombinované použitie s ďalšími vazodilatanciami (napr. sildenafil) nie je značne preskúmané. Z dostupných údajov vyplýva aditívny účinok na centrálny obeh, pulmonálny arteriálny tlak a výkonnosť pravej komory. Kombinácia inhalovaného oxidu dusnatého s ďalšími vazodilatanciami pôsobiacimi prostredníctvom systémov cGMP alebo cAMP sa má podávať opatrne.

Existuje zvýšené riziko tvorby methemoglobínu, ak sa súbežne s oxidom dusnatým aplikujú látky so známou tendenciou k zvyšovaniu koncentrácií methemoglobínu (napr. alkylnitráty a sulfónamidy). Látky spôsobujúce zvýšenie úrovne methemoglobínu sa pri terapii s inhalovaním oxidu dusnatého musia používať obozretne. Prilokain, či už sa podáva perorálne, parenterálne alebo lokálne, môže vyvolať methemoglobinémiu. Preto pri podávaní INOmaxu súčasne s inými liekmi obsahujúcimi prilokain treba dbať na opatrnosť.

V prítomnosti kyslíka sa oxid dusnatý rýchlo okysličuje na deriváty, ktoré sú pre bronchiálny epitel a alveolárno-kapilárnu membránu toxické. Hlavnou vznikajúcou látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>), ktorý môže spôsobiť zápal a poškodenie dýchacích ciest. Z údajov získaných na zvieratách tiež vyplýva zvýšená citlivosť dýchacích ciest na infekcie po expozícii nízkym hladinám NO<sub>2</sub>. Počas liečby oxidom dusnatým musí byť koncentrácia NO<sub>2</sub> < 0,5 ppm pri rozsahu dávky oxidu dusnatého < 20 ppm. Ak by koncentrácia NO<sub>2</sub> kedykoľvek prekročila 1 ppm, dávka oxidu dusnatého sa musí okamžite znížiť. Informácie o monitorovaní NO<sub>2</sub> sa uvádza jú v časti 4.2.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní oxidu dusnatého u gravidných žien. Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Nie je známe, či sa oxid dusnatý vylučuje do ľudského materského mlieka.

INOmax sa nemá používať počas tehotenstva alebo dojčenia.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Náhle vysadenie podávania inhalovaného oxidu dusnatého môže spôsobiť *rebound* reakciu; zníženie oxygenácie a zvýšenie centrálného tlaku a následné zníženie systémového krvného tlaku. *Rebound* reakcia je najčastejšia nežiaduca reakcia v súvislosti s klinickým použitím INOmaxu. *Rebound* reakcia sa môže vyskytnúť na začiatku, aj na konci terapie.

V jednej klinickej štúdií (NINOS) boli liečené skupiny podobné z hľadiska výskytu a závažnosti intrakraniálnej hemorágie, hemorágie IV. stupňa, periventrikulárnej leukomalácie, mozgového infarktu, záchvatov, vyžadujúcich antikonvulzívnu terapiu, pulmonálnej hemorágie alebo gastrointestinálnej hemorágie.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka uvedená nižšie uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri použití INOmaxu buď v štúdiu CINRGI s 212 novorodencami, alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh u novorodencov (mladších ako 1 mesiac). Zobrazené kategórie frekvencií používajú nasledujúcu konvenciu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia <sup>a</sup>	-	Methemoglobinémia <sup>a</sup>	-	-	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	-	-	-	-	Bradykardia <sup>b</sup> (po náhlom prerušení terapie)
Poruchy ciev	-	Hypotenzia <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	Atelektáza <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoxia <sup>b,d</sup> Dyspnoe <sup>c</sup> Dyskomfort hrudníka <sup>c</sup> Suché hrdlo <sup>c</sup>
Poruchy nervového systému	-	-	-	-	-	Boleť hlavy <sup>c</sup> Závraty <sup>c</sup>

a Určené z klinického skúšania

b Určené zo skúseností po uvedení lieku na trh

c Určené zo skúseností po uvedení lieku na trh, zaznamenané zdravotníckym personálom po náhodnej expozícii.

d Údaje zo sledovania po uvedení lieku na trh (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), účinky spojené s náhlým vysadením lieku a/alebo zlyhaním systému podávania lieku. Po náhlom vysadení inhalačnej liečby oxidom dusnatým boli opísané rýchle rebound reakcie, napríklad zvýšená pulmonálna vazokonstrikcia a hypoxia; precipitačný kardiovaskulárny kolaps.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže zapríčiniť zvýšenie hladín methemoglobínu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásil akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie INOmaxom sa prejaví zvýšenými hladinami methemoglobínu a NO<sub>2</sub>. Zvýšené NO<sub>2</sub> môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc. Zvýšená methemoglobinémia znižuje kapacitu prísunu kyslíka cez obehový systém. V klinických štúdiách sa hladiny NO<sub>2</sub> > 3 ppm alebo hladiny methemoglobínu > 7 % liečili znížením dávkovania alebo ukončením podávania INOmaxu.

Methemoglobínemiu, ktorá sa nevyrieši po znížení alebo ukončení terapie, možno liečiť intravenóznym podávaním vitamínu C, intravenóznym podávaním metylénovej modrej alebo transfúziou krvi, na základe klinického stavu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné produkty pre dýchací systém, ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je zlúčenina produkovaná mnohými bunkami tela. Uvoľňuje vaskulárne hladké svalstvo viazaním krvného podielu cytosolickej guanylátcyklázy, aktivovaním guanylátcyklázy a zvyšovaním vnútrobunkových úrovní cyklického guanozín-3',5'-monofosfátu, čo potom vedie k vazodilatácii. Pri inhalovaní oxid dusnatý spôsobuje selektívnu pulmonálnu vazodilatáciu.

Zdá sa, že INOmax zvyšuje parciálny tlak arteriálneho kyslíka ( $\text{PaO}_2$ ) rozšírením pulmonálnych tepien v lepšie okysličených úsekoch pľúc, prerozdelením pulmonálneho krvného prietoku z častí pľúc s nízkymi koeficientmi ventilácie/perfúzie ( $V/Q$ ) do častí s normálnymi koeficientmi.

Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN) sa vyskytuje ako primárna vývojová porucha alebo ako sekundárny stav pri iných ochoreniach, takých ako sú mekóniový aspiračný syndróm (MAS), pneumónia, sepsa, ochorenia hyalínových membrán, vrodená bránicová hernia (*congenital diaphragmic hernia*, CDH) a pulmonálna hypoplázia. V týchto stavoch je pulmonálna vaskulárna rezistencia (PVR) vysoká, čoho dôsledkom je hypoxémia sekundárna pravoľavému krvnému skrátu cez priechodný arteriálny kanál medzi aortou a pľúcnicou a cez oválny otvor. U novorodencov s PPHN môže INOmax zlepšiť oxygenáciu (čomu nasvedčuje významné zvýšenie  $\text{PaO}_2$ ).

Efektívnosť INOmaxu bola skúmaná u donosených a takmer donosených novorodencoch s hypoxickým zlyhávaním dýchania s rôznymi etiológiami.

V štúdií NINOS bolo 235 novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania náhodne rozdelených do skupín, ktorým bol podávaný 100 %  $\text{O}_2$  s oxidom dusnatým ( $n = 114$ ) alebo bez ( $n=121$ ) oxidu dusnatého, väčšinou s počiatočnou koncentráciou 20 ppm, s vysadzovaním na nižšie dávkovanie podľa možnosti a s priemernou dĺžkou pôsobenia 40 hodín. Cieľom tejto dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdie bolo stanoviť, či by inhalovaný oxid dusnatý znížil výskyt úmrtí a/alebo začatie mimotelovej membránovej kyslíkovej liečby (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO). Novorodenci s neúplnou reakciou na 20 ppm boli hodnotení z hľadiska reakcie na 80 ppm oxidu dusnatého alebo na kontrolný plyn. Kombinovaný výskyt smrteľných prípadov a/alebo začatia ECMO (prospektívne definovaný primárny konečný bod) preukázal významný prospech pre skupinu liečenú oxidom dusnatým (46 % oproti 64 %,  $p = 0,006$ ). Údaje ďalej nasvedčovali, že zvýšené dávkovanie oxidu dusnatého neprináša ďalší prospech. Nežiaduce udalosti sa s podobnou početnosťou vyskytovali v oboch skupinách. Výsledky následných vyšetrení vo veku 18 - 24 mesiacov boli v oboch skupinách podobné z hľadiska mentálnych, motorických, audiologických a neurologických hodnotení.

V štúdií CINRGI sa zúčastnilo 186 donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania a bez pľúcnej hypoplázie, náhodne rozdelených do skupín, ktorým bol podávaný buď INOmax ( $n = 97$ ) alebo dusík (placebo;  $n = 89$ ) s počiatočným dávkovaním 20 ppm a s vysadzovaním na 5 ppm za 4 až 24 hodín s priemernou dĺžkou aplikácie 44 hodín. Prospektívne definovaným primárnym koncovým ukazovateľom bolo nasadenie ECMO. ECMO bolo potrebné u významne menšieho počtu novorodencov zo skupiny INOmaxu v porovnaní s kontrolnou skupinou (31 % oproti 57 %,  $p<0,001$ ). Oxygenácia ako meraná  $\text{PaO}_2$ , OI, a alveolárne-arteriálneho gradientu ( $p<0,001$  pre všetky parametre) sa významne zlepšila v skupine INOmaxu. 2 pacienti (2 %) spomedzi 97 pacientov liečených INOmaxom boli zo štúdie liečiva vyradení kvôli hladinám methemoglobínu  $>4$  %. Početnosti a počty vedľajších príhod boli u oboch študovaných skupín podobné.

V prípade pacientov podstupujúcich operáciu srdca sa často vyskytje zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku v dôsledku pľúcnej vazokonstrikcie. Dokázalo sa, že inhalovaný oxid dusnatý selektívne znižuje odpor pľúcnych ciev a znižuje zvýšený pulmonálny arteriálny tlak. Tým sa môže zvýšiť ejekčná frakcia pravej komory. Tento účinok vedie k zlepšeniu krvného obehu a oxygenácie v pľúcnom obehu.

Štúdia INOT27 bola prevedená na 795 predčasne narodených detí (GA<29 týždňov) s hypoxickým zlyhávaním dýchania, ktoré boli randomizované buď na liečbu produktom INOmax (n=395) v dávke 5 ppm alebo dusíkom (placebo n=400); liečba sa začala do prvých 24 hodín života; novorodenci boli liečení najmenej 7 dní až 21 dní. Primárny výsledok, kombinovaný parameter účinnosti smrti alebo BPD po 36 týždňoch gravidity sa významne medzi skupinami neodlišoval, dokonca ani po úprave času gravidity ako kovarianty (p = 0,40) alebo pôrodnej hmotnosti ako kovarianty (p = 0,41). Celkový výskyt intraventrikulárnej hemorágie bol 114 (28,9 %) v skupine liečenej produktom iNO v porovnaní s 91 (22,9 %) v prípade kontrolných novorodencov. Celkový počet úmrtí po 36 týždňoch bol mierne vyšší v skupine liečenej produktom iNO: 53/395 (13,4 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou: 42/397 (10,6 %). Štúdia INOT25 skúmajúca účinok iNO v prípade hypoxických predčasne narodených detí nepreukázala zlepšenie životaschopnosti bez BPD. V tejto štúdii však nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte IVH alebo smrti. V štúdii BALLR1, ktorá tiež hodnotila účinok iNO v prípade predčasne narodených detí, ale iNO sa začal podávať po 7 dňoch v dávke 20 ppm, sa zistilo významné zvýšenie životaschopnosti novorodencov bez BPD, 121 (45 % oproti 95 (35,4 %, p<0,028) po gravidite trvajúcej 36 týždňov. V tejto štúdii sa nepozorovali žiadne známky zvýšenia nežiaducich účinkov.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkom a vzniká oxid dusičitý.

Reaktivitu molekuly spôsobuje nespárovaný elektrón oxidu dusnatého. V biologickom tkanive môže oxid dusnatý vytvárať peroxynitrit so superoxidom ( $O_2^-$ ), nestabilnú zlúčeninu, ktorá môže spôsobiť poškodenie tkaniva ďalšími oxidačno-redukčnými reakciami. Okrem toho má oxid dusnatý afinitu k metaloproteínom a môže reagovať aj s proteínovými SH-skupinami, pričom vznikajú nitrozylové zlúčeniny. Klinický význam chemickej reaktivity oxidu dusnatého v tkanive nie je známy. Štúdie preukazujú, že oxid dusnatý má pulmonálne farmakodynamické účinky pri koncentráciách v dýchacích cestách tak nízkych ako 1 ppm.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre INOmax s ohľadom na všetky vekové skupiny detí a dospelých s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou a inými srdcovo-pľúcnymi chorobami. Informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika oxidu dusnatého bola študovaná na dospelých. Po inhalácii sa oxid dusnatý systémovo absorbuje. Väčšina ho prechádza cez pulmonálne kapilárne riečisko, kde sa zlučuje s hemoglobínom nasýteným na 60 % až 100 % kyslíkom. Pri tejto úrovni nasýtenia kyslíkom sa oxid dusnatý zlučuje prevažne s oxyhemoglobínom, pričom vzniká methemoglobín a dusičnan. Pri nízkom nasýtení kyslíkom sa oxid dusnatý môže zlučovať s deoxyhemoglobínom a prechodne vytvárať nitrosylhemoglobín, ktorý sa v prítomnosti kyslíka mení na oxidy dusíka a methemoglobín. V pulmonálnom systéme sa oxid dusnatý môže zlučovať s kyslíkom a vodou, pričom vzniká oxid dusičitý a dusitan, v tomto poradí, ktorý reaguje s oxyhemoglobínom a vzniká methemoglobín a dusičnan. To znamená, že konečnými produktmi oxidu dusnatého vstupujúcimi do veľkého krvného obehu sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan.

Dispozícia k methemoglobínu bola u novorodencov s dýchacou poruchou skúmaná v závislosti od času a koncentrácie podávaného oxidu dusnatého. Koncentrácie methemoglobínu sa počas prvých 8 hodín pôsobenia oxidu dusnatého zvyšujú. Priemerné úrovne methemoglobínu zostávali nižšie ako 1 % v skupine s placebom a v skupinách s 5 ppm a 20 ppm INOmaxu, avšak v skupine, ktorej sa podávalo 80 ppm INOmaxu dosiahli približne 5 %. Úrovne methemoglobínu > 7 % sa dosiahli iba

u pacientov, ktorí dostávali 80 ppm, kde predstavovali 35 % skupiny. U týchto 13 pacientov bola priemerná doba dosiahnutia píku methemoglobínu  $10 \pm 9$  (štandardná odchýlka) hodín (medián, 8 hodín); avšak jeden pacient do 40 hodín neprekročil 7 %.

Dusičnan bol identifikovaný ako prevládajúci metabolit oxidu dusnatého vylučovaný v moči, na ktorý pripadalo > 70 % inhalovanej dávky oxidu dusnatého. Oblička čistí plazmu od dusičnanov rýchlosťami bližiacimi sa rýchlostiam glomerulárnej filtrácie.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Počas predklinických štúdií boli pozorované účinky len pri vystavení hodnotám značne presahujúcim maximálne hodnoty pôsobení na ľudí, tomu sa v praxi pripisuje len malá dôležitosť.

Akútna toxicita súvisiaca s anoxiou je dôsledkom zvýšenej hladiny methemoglobínu.

Oxid dusnatý je genotoxický v niektorých testovacích systémoch. U potkanov nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok pri vystavení inhalácii až do odporúčanej dávky (20 ppm) počas 20h/deň až po dobu dvoch rokov. Vyššie hodnoty expozície neboli skúmané.

Neboli vykonané žiadne štúdie reprodukčnej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Dusík

### **6.2 Inkompatibility**

Z NO v prítomnosti kyslíka rýchlo vzniká NO<sub>2</sub> (pozri časť 4.5).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo vnútorných, dobre vetraných priestoroch alebo vo vonkajších vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným svetlom.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmi, pádmi, zoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

#### Uchovávanie v lekárenskom oddelení

Plynové tlakové fľaše musia byť uložené na dobre vetranom, čistom a uzamknutom mieste, určenom výhradne na skladovanie liečebných plynov. V tomto objekte musí byť vyhradený samostatný priestor na skladovanie plynových tlakových fliaš s oxidom dusnatým.

#### Uchovávanie na zdravotníckom oddelení

Plynová tlaková fľaša sa musí umiestniť na pracovisko vybavené potrebným materiálom, aby plynovú tlakovú nádobu pridržiaval v zvislej polohe.

### Preprava plynových tlakových fliaš

Plynové tlakové fliaše treba prepravovať s vhodnými materiálmi na ochranu proti nebezpečenstvu otrasov a pádov.

Počas prepravy pacientov liečených INOmaxom medzi nemocnicami alebo v rámci nemocnice sa plynové tlakové fliaše musia ukladať oddelene, vo zvislej polohe, chránené proti nebezpečenstvu pádu alebo nevhodnej neočakávanej zmene výstupu. Osobitnú pozornosť treba venovať aj upevneniu tlakového regulátora, aby sa predišlo riziku náhodných porúch.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Veľkosti balenia:

2-litrová plynová tlaková fliaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fliaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym výstupným pripojením a štandardným ventilom s ručným ovládaním.

2-litrová plynová tlaková fliaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fliaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fliaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fliaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fliaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fliaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Návod na použitie INOmaxu/zaobchádzanie s INOmaxom

Pri pripájaní tlakovej fliaše obsahujúcej INOmax na systém podávania lieku sa vždy uistite, či koncentrácia v tlakovej fliaši zodpovedá koncentrácii, na ktorú je systém nastavený.

Ďalej uvedené pokyny sa musia bezpodmienečne dodržiavať, aby sa vylúčili akékoľvek nehody:

- pred použitím sa musí skontrolovať bezchybný stav materiálu;
- plynové tlakové fliaše musia byť pevne uložené, aby sa vylúčila možnosť ich pádu;
- ventil musí byť otvorený na maximálny prietok pri použití, ale ventil sa nesmie otvárať násilím;
- chybný ventil nesmie byť používaný ani opravovaný. Vrátiť distribútorovi / výrobcovi;
- nesmie sa použiť plynová tlaková fliaša, ktorej ventil nie je chránený uzáverom alebo puzdrom;
- musí byť použitá špeciálna prípojka s 30 mm závitom určená na zdravotnícke použitie, zodpovedajúca požiadavkám ISO 5145, s regulátorom tlaku dimenzovaným na tlak rovný najmenej 1,5-násobku maximálneho prevádzkového tlaku (155 barov) plynovej tlakovej fliaše;
- regulátor tlaku sa pred každým novým použitím musí vyčistiť zmesou dusíka a oxidu dusnatého, aby sa vylúčilo vdychovanie oxidu dusičitého;
- regulátor tlaku sa nesmie zat'ahovať kliešťami, hrozí nebezpečenstvo poškodenia tesnenia.

Všetko vybavenie, vrátane konektorov, hadičiek a okruhov, používané pri podávaní oxidu dusnatého, musí byť vyrobené z materiálov kompatibilných s plynom. Z hľadiska korózie možno systém podávania rozdeliť na dve zóny: 1) od ventilu plynovej tlakovej fliaše do zvlhčovača (suchý plyn) a 2) od zvlhčovača po vývod (vlhký plyn, ktorý môže obsahovať NO<sub>2</sub>). Skúšky ukazujú, že zmesi so suchým oxidom dusnatým možno používať s väčšinou materiálov. Prítomnosť oxidu dusičitého a vlhkosti však vytvára agresívnu atmosféru. Z kovových konštrukčných materiálov možno odporúčať iba nehrdzavejúcu oceľ. K odskúšaným polymérom, ktoré možno používať v systémoch na podávanie

oxidu dusnatého, patrí polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Butylkaučuk, polyamid ani polyuretán sa nemajú používať. S čistým oxidom dusnatým a inými korozívnymi plynmi sa bežne používa polytrifluórchlóretylén, kopolymér hexafluórpropénu a vinylidénu a polytetrafluóretylén. Tieto látky sa považujú za inertné, takže testovanie sa nevyžaduje.

Je zakázané inštalovať potrubný systém na oxid dusnatý s napájacou stanicou plynových tlakových fliaš, pevnými rozvodmi a ukončovacimi jednotkami.

Vo všeobecnosti nie je potrebné odstraňovať nadbytočný plyn, treba však zvážiť kvalitu vzduchu na pracovisku a stopové koncentrácie NO alebo NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> nesmú prekročiť vnútroštátne expozičné limity pre pracoviská. Náhodná expozícia nemocničného personálu INOmaxu bola spojená s nežiaducimi účinkami (pozri časť 4.8).

Tlakové fľaše so štandardným ventilom s ručným ovládaním sa nemôžu používať so systémom podávania INOmax DSIR.

#### Pokyny na likvidáciu plynovej tlakovej fľaše

Plynová tlaková fľaša sa po vyprázdnení nemá likvidovať. Prázdne plynové tlakové fľaše sa zhromažďujú u dodávateľa.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

LINDE HEALTHCARE AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01/08/2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01/06/2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

INOmax 800 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid dusnatý (NO) 800 ppm mól/mól.

Dvojlitrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

Desaťlitrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1 535 l plynu s tlakom 1 bar pri teplote 15 °C.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Medicínálny plyn stlačený

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

INOmax v súčinnosti s podporou ventilácie a ďalšími vhodnými liečivami je indikovaný:

- na liečbu novorodencov po  $\geq 34$ -týždňovej gravidite s hypoxickým zlyhávaním dýchania spojeným s klinickým alebo echokardiografickým dôkazom pulmonálnej hypertenzie na zlepšenie okysličovania a na zníženie potreby extrakorporálnej membránovej oxygenácie,
- ako súčasť liečby peri- a pooperačnej pulmonálnej hypertenzie u dospelých, novorodencov, dojčiat a batoliat, a detí a dospievajúcich od 0 do 17 rokov v súvislosti s operáciou srdca, na selektívne zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a na zlepšenie funkcie pravej komory a oxygenácie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Pretrvávajúca pulmonálna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Oxid dusnatý sa musí predpisovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s neonatálnou intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa musí obmedzovať na tie novorodenecké jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. INOmax sa môže podávať iba na základe predpisu neonatológa.

INOmax sa má používať u ventilovaných novorodencov s očakávanou potrebou podpory >24 hodín. INOmax sa musí používať iba po optimalizovaní dýchacej podpory. Tá zahŕňa optimalizovanie dychového objemu/tlakov a zosilnenie činnosti pľúc (surfaktant, vysokofrekvenčná ventilačná technika a pozitívny konečný expiračný tlak).

#### Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

Oxid dusnatý sa má predpisovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s kardiotorakálnou anestéziou a intenzívnou starostlivosťou. Predpisovanie sa má obmedziť na tie kardiotorakálne

jednotky, ktoré sú adekvátne zaškolené v používaní systému podávania oxidu dusnatého. INOmax sa má podávať iba na základe predpisu anesteziológa alebo lekára poskytujúceho intenzívnu starostlivosť.

### Dávkovanie

#### Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia u novorodencov (PPHN)

Maximálna odporúčaná dávka INOmaxu je 20 ppm. Táto dávka sa nesmie prekročiť. Počiatočná dávka v pivotných klinických skúškach bola 20 ppm. Dávka sa musí vysadzovať na 5 ppm ihneď potom, ako to je možné v rámci 4 - 24 hodinovej terapie, a pod podmienkou, že oxygenácia je adekvátna aj pri nižšej dávke. Inhalačná terapia oxidom dusnatým sa musí udržiavať na 5 ppm až dovtedy, kým sa oxygenácia novorodenca nezlepší natoľko, že  $FiO_2$  (*fraction of inspired oxygen*, frakcia vdychovaného kyslíka) < 0,60.

Liečbu možno udržiavať až do 96 hodín, alebo kým sa neodstráni základná kyslíková desaturácia a kým novorodenec nebude pripravený na vysadenie terapie INOmaxom. Trvanie terapie je rôzne, ale poväčšine menej ako štyri dni. V prípade zlyhania odpovede na inhalovaný oxid dusnatý, pozrite si prosím časť 4.4.

#### *Vysadenie*

O vysadenie INOmaxu sa treba pokúsiť po podstatnom znížení ventilačnej podpory alebo po 96 hodinách terapie. Po prijatí rozhodnutia o ukončení terapie inhalovaním oxidu dusnatého sa dávka musí znížiť na 1 ppm na 30 minút až jednu hodinu. Ak sa pri podávaní 1 ppm INOmaxu nezaznamená žiadna zmena v okysličovaní,  $FiO_2$  by sa malo zvýšiť o 10 %, ukončiť podávanie INOmaxu a pozorne sledovať príznaky hypoxémie u novorodencov. Pri poklese oxygenácie o >20 % sa musí terapia INOmaxom obnoviť na 5 ppm a ukončenie terapie INOmaxom znova zvážiť po 12 až 24 hodinách. Dojčatá, u ktorých INOmax nemohol byť vysadený do 4 dní, by mali podstúpiť dôkladné diagnostické vyšetrenie na iné choroby.

#### Pulmonálna hypertenzia spojená s operáciou srdca

INOmax sa má používať iba po optimalizovanej konzervatívnej podpore. V klinických štúdiách sa INOmax podával v perioperačnom období spolu s ďalšími štandardnými liečebnými režimami vrátane inotropných a vazodilátorov. INOmax sa má podávať pri dôkladnom sledovaní hemodynamiky a oxygenácie.

#### *Novorodenci, dojčatá a batol'atá, deti a dospievajúci veku od 0 do 17 rokov:*

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 10 ppm (parts per million) inhalovaného plynu. Keď nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 20 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Klinické údaje podporujúce túto navrhnutú dávku vo vekovom rozsahu 12 až 17 rokov sú obmedzené.

#### *Dospelí*

Úvodná dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (parts per milion) inhalovaného plynu. Keď nižšia dávka nemá dostatočný klinický účinok, môže sa dávka zvýšiť na 40 ppm. Má sa podávať najnižšia účinná dávka a dávka sa môže znižovať až na 5 ppm za predpokladu, že pulmonálny arteriálny tlak a systémová arteriálna oxygenácia zostanú pri tejto nižšej dávke adekvátne.

Účinky inhalovaného oxidu dusnatého sú rýchle; zníženie pulmonálneho arteriálneho tlaku a zlepšenie oxygenácie sa dosiahne do 5 – 20 minút. V prípade nedostatočnej odpovede sa dávka môže titrovať po minimálne 10 minútach.

Ak po 30-minútovej skúšobnej liečbe nie sú prospešné fyziologické účinky zjavné, treba zvážiť ukončenie liečby.

Liečba na zníženie pulmonálneho tlaku sa môže začať v ktoromkoľvek perioperačnom časovom bode. V klinických štúdiách sa liečba často začala pred oddelením od kardio-pulmonálneho bajpasu. Inhalovaný NO sa podával až 7 dní počas perioperačného časového obdobia, ale bežný čas liečby je 24 – 48 hodín.

#### *Vysadenie*

Treba sa pokúsiť o vysadenie INOmaxu ihneď po stabilizovaní hemodynamiky spolu s odstavovaním od ventilácie a inotropnej podpory. Ukončovanie inhalačnej liečby oxidom dusnatým sa má vykonávať postupne. Dávka sa má za dôsledného monitorovania systémového a centrálného tlaku postupne znižovať na 1 ppm počas 30 minút, a potom prívod plynu ukončiť.

O vysadenie sa treba pokúsiť aspoň každých 12 hodín po stabilizácii pacienta na nízkej dávke INOmaxu.

Príliš rýchle vysadenie inhalačnej liečby oxidom dusnatým prináša riziko opätovného zvýšenia pulmonálneho arteriálneho tlaku s následnou obehovou nestabilitou.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť INOmaxu u predčasne narodených detí po gravidite kratšej ako 34 týždňov ešte neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné, sa nachádzajú v časti 5.1, ale nemožno stanoviť žiadne odporúčanie ani dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Na endotracheopulmonálne použitie.

Oxid dusnatý sa pacientovi podáva mechanickým ventilátorom po rozriedení zmesou kyslíka so vzduchom. Použije sa schválený systém na podávanie oxidu dusnatého (s označením CE). Pred začatím liečby a počas nastavovania sa uistite, či je zariadenie nastavené v súlade s koncentráciou plynovej tlakovej fľaše.

Systém podávania musí zabezpečovať konštantnú koncentráciu inhalovaného INOmaxu, nezávislú od ventilátora. S kontinuálnym neonatálnym ventilátorom to možno dosiahnuť infúziou malého prietoku INOmaxu do inspiračnej vetvy okruhu ventilátora. Neonatálna intermitentná ventilácia sa môže spájať so vznikom výkyvov v koncentrácii oxidu dusnatého. Systém podávania oxidu dusnatého pre intermitentnú prietokovú ventiláciu musí adekvátne zamedziť výkyvom v koncentrácii oxidu dusnatého.

Koncentrácia vdychovaného INOmax sa musí kontinuálne merať v inspiračnej vetve okruhu v blízkosti pacienta. V rovnakom mieste sa pomocou kalibrovaného a schváleného monitorovacieho zariadenia (s označením CE) musí merať aj koncentrácia oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub>. Kvôli bezpečnosti pacienta sa musia nastaviť vhodné alarmy pre INOmax ( $\pm 2$  ppm od predpísanej dávky), NO<sub>2</sub> (1 ppm) a FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Tlak v plynovej tlakovej fľaši s INOmaxom sa musí zobrazovať, čím sa umožní výmena plynového valca bez neúmyselnej straty terapie, a musia byť k dispozícii rezervné plynové valce kvôli včasnej výmene. INOmaxová terapia musí byť k dispozícii pre manuálnu ventiláciu, ako odsávanie, preprava pacienta a resuscitácia.

V prípade poruchy systému alebo výpadku napájania v sieťovom rozvode musí byť k dispozícii zálohový akumulátorový napájací zdroj a rezervný systém podávania oxidu dusnatého. Napájací zdroj monitorovacieho prístroja musí byť nezávislý od funkcie systému podávania.

Vo väčšine krajín je vrchný limit pôsobenia (priemerná expozícia) oxidu dusnatého na personál, definovaný v pracovnoprávnom zákonodarstve, rovný 25 ppm za 8 hodín (30 mg/m<sup>3</sup>) a príslušný limit pre NO<sub>2</sub> je 2 - 3 ppm (4 - 6 mg/m<sup>3</sup>).

### *Výcvik v podávaní*

Kľúčové prvky, ktoré musia byť obsiahnuté vo výcviku nemocničného personálu sú nasledovné.

#### Správne nastavenie a pripojenia

- Pripojenia k plynovej tlakovej fľaši a k dýchaciemu okruhu pacienta na ventilátore

#### Činnosť

- Kontrolný zoznam procedúr pred použitím (postupnosť krokov nevyhnutných bezprostredne pred začatím terapie u každého pacienta zabezpečujúci, že systém riadne pracuje a že systém je vyčistený od NO<sub>2</sub>)
- Nastavenie zariadenia na podávanie správnej koncentrácie oxidu dusnatého
- Nastavenie monitorov NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> na horné a spodné limity alarmu
- Použitie rezervného manuálneho systému podávania
- Správny postup výmeny plynových tlakových fliaš a čistenia systému
- Odstraňovanie porúch alarmov
- Kalibrácia monitorov NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>
- Mesačný systém vykonávania kontroly postupov

#### *Monitorovanie tvorby methemoglobínu (MetHb)*

Je známe, že novorodenci a dojčatá majú v porovnaní s dospelými zníženú aktivitu reduktázy MetHb. Do jednej hodiny od začatia terapie INOmaxom sa musí zmerať úroveň methemoglobínu použitím analyzátoru, ktorý dokáže spoľahlivo rozlíšiť fetálny hemoglobín od methemoglobínu. Ak je úroveň >2,5 %, dávku INOmaxu treba znížiť a možno zvážiť podávanie redukčných liekov, ako je metylénová modrá. Hoci významné zvýšenie úrovne methemoglobínu je nezvyčajné pri nízkej prvej úrovni, je rozumné zopakovať merania methemoglobínu vždy po jednom až dvoch dňoch.

U dospelých podstupujúcich operáciu srdca sa má hladina methemoglobínu stanoviť do jednej hodiny po začatí liečby INOmaxom. Ak sa frakcia methemoglobínu zvýši na úroveň, ktorá potenciálne naruší adekvátny príjem kyslíka, dávka INOmaxu sa má znížiť a môže sa zvážiť podanie redukčných liekov, napríklad metylénovej modrej.

#### *Monitorovanie tvorby oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>)*

Bezprostredne pred začatím terapie každému pacientovi sa systém musí vhodným postupom vyčistiť od NO<sub>2</sub>. Koncentrácia NO<sub>2</sub> sa musí udržiavať tak nízko ako je možné a vždy < 0,5 ppm. Keď je NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm musí sa skontrolovať, či systém podávania funguje správne, analyzátor NO<sub>2</sub> sa musí prekalibrovať a ak je to možné musí sa znížiť INOmax a/alebo FiO<sub>2</sub>. V prípade neočakávanej zmeny koncentrácie INOmaxu sa musí skontrolovať, či systém podávania funguje správne, a analyzátor sa musí prekalibrovať.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Novorodenci, u ktorých je známa závislosť od pravoľavého, alebo významného ľavoľavého krvného skratu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Neadekvátna odpoveď

Ak sa 4 - 6 hodín po nasadení INOmaxu klinická reakcia vyhodnotí ako neadekvátna, musí sa zvážiť nasledovné.

Aby sa predišlo zhoršeniu stavu pacientov, ktorí majú byť prevezení do inej nemocnice, v dôsledku akútneho prerušenia podávania INOmaxu, treba počas prepravy zabezpečiť dostupnosť oxidu dusnatého. Ak sa stav trvalo zhoršuje, alebo ak sa stav nezlepšuje, definovaný kritériami podľa

miestnych okolností, treba v prípade, ak sú k dispozícii, zvažovať možnosti záchranných zásahov, ako je mimotelová membránová kyslíková liečba (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO).

#### Osobitné skupiny pacientov

V klinických skúškach u pacientov s vrodenou bránicovou herniou nebola účinnosť použitia inhalovaného oxidu dusnatého preukázaná.

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže zhoršiť stav kardiálnej insuficiencie s ľavo-pravým skratom. Príčinou je nežiaduca pulmonálna vazodilatácia spôsobená inhalovaným oxidom dusnatým, čo vedie k ďalšiemu zvýšeniu už existujúcej pulmonálnej hyperperfúzie, a teda k potenciálnemu vzniku predného alebo zadného zlyhávania. Z tohto dôvodu sa pred podaním oxidu dusnatého odporúča vykonať pulmonálnu arteriálnu katetrizáciu alebo echokardiografické vyšetrenie centrálnej hemodynamiky. Inhalovaný oxid dusnatý sa má používať opatrne u pacientov s komplexnou srdcovou vadou, keď je vysoký tlak v pľúcnej artérii dôležitý na udržanie obehu.

Inhalovaný oxid dusnatý sa má tiež opatrne používať u pacientov s poruchou funkcie ľavej komory a zvýšeným východiskovým pulmonálnym kapilárnym tlakom v zaklinení (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), pretože títo pacienti môžu mať zvýšené riziko zlyhávania srdca (napr. pľúcny edém).

#### Ukončenie liečby

Podávanie INOmaxu sa nemá ukončiť náhle, pretože to môže spôsobiť nárast pulmonálneho arteriálneho tlaku (pulmonary artery pressure, PAP) a/alebo zhoršenie okysličovania krvi ( $\text{PaO}_2$ ). Zhoršenie okysličovania a zvýšenie PAP sa môže vyskytnúť aj u novorodencov bez zjavnej reakcie na INOmax. Vysadzovanie inhalovaného oxidu dusnatého sa má vykonávať obozretne. U pacientov prepravovaných do iných zariadení na ďalšiu liečbu, u ktorých treba pokračovať s inhalovaním oxidu dusnatého, sa majú prijať opatrenia na zaručenie nepretržitej dodávky inhalovaného oxidu dusnatého počas prepravy. Lekár má mať prístup k záložnému systému podávania oxidu dusnatého priam pri lôžku.

#### Tvorba methemoglobínu

Značná časť oxidu dusnatého na inhaláciu sa absorbuje systémovo. Konečnými produktmi oxidu dusnatého, ktoré vstupujú do veľkého krvného obehu, sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan. Koncentrácie methemoglobínu v krvi sa majú sledovať (pozri časť 4.2).

#### Tvorba $\text{NO}_2$

V zmesiach plynu obsahujúcich oxid dusnatý a  $\text{O}_2$  sa rýchlo tvorí  $\text{NO}_2$ . Oxid dusnatý tak môže spôsobiť zápal dýchacích ciest a ich poškodenie. Pri prekročení koncentrácie 0,5 ppm oxidu dusičitého sa dávkovanie oxidu dusnatého musí znížiť.

#### Vplyv na krvné doštičky

Modelové skúšky na zvieratách preukázali, že oxid dusnatý môže pôsobiť na hemostázu, čím sa predlžuje čas krvácania. Výsledky získané u dospelých sú protikladné a v randomizovaných kontrolovaných skúškach sa nezaznamenali zvýšené komplikácie s krvácaním u donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyháváním dýchania.

Počas podávania INOmaxu, ktoré trvá viac ako 24 hodín, pacientom s funkčnými alebo kvantitatívnymi anomáliami krvných doštičiek, s nízkym koagulačným faktorom, alebo pacientom, ktorým sa podáva antikoagulačná liečba, sa odporúča pravidelné sledovanie hemostázy a stanovovanie času krvácania.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Na základe dostupných údajov sa nedá vylúčiť klinicky významná interakcia s inými liekmi používanými pri liečení hypoxického zlyhávania dýchania. INOmax môže s spolu s donormi oxidu dusnatého zvyšovať riziko vývoja methemoglobémie, vrátane nitroprusidu sodného a nitroglycerínu. INOmax bol bezpečne aplikovaný s tolazolínom, dopamínom, dobutamínom, steroidmi, surfaktantom a vysokofrekvenčnou ventiláciou.

Kombinované použitie s ďalšími vazodilatanciami (napr. sildenafil) nie je značne preskúmané. Z dostupných údajov vyplýva aditívny účinok na centrálny obeh, pulmonálny arteriálny tlak a výkonnosť pravej komory. Kombinácia inhalovaného oxidu dusnatého s ďalšími vazodilatanciami pôsobiacimi prostredníctvom systémov cGMP alebo cAMP sa má podávať opatrne.

Existuje zvýšené riziko tvorby methemoglobínu, ak sa súbežne s oxidom dusnatým aplikujú látky so známou tendenciou k zvyšovaniu koncentrácií methemoglobínu (napr. alkylnitráty a sulfónamidy). Látky spôsobujúce zvýšenie úrovne methemoglobínu sa pri terapii s inhalovaním oxidu dusnatého musia používať obozretne. Prilokain, či už sa podáva perorálne, parenterálne alebo lokálne, môže vyvolať methemoglobémiu. Preto pri podávaní INOmaxu súčasne s inými liekmi obsahujúcimi prilokain treba dbať na opatrnosť.

V prítomnosti kyslíka sa oxid dusnatý rýchlo okysličuje na deriváty, ktoré sú pre bronchiálny epitel a alveolárno-kapilárnu membránu toxické. Hlavnou vznikajúcou látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>), ktorý môže spôsobiť zápal a poškodenie dýchacích ciest. Z údajov získaných na zvieratách tiež vyplýva zvýšená citlivosť dýchacích ciest na infekcie po expozícii nízkym hladinám NO<sub>2</sub>. Počas liečby oxidom dusnatým musí byť koncentrácia NO<sub>2</sub> < 0,5 ppm pri rozsahu dávky oxidu dusnatého < 20 ppm. Ak by koncentrácia NO<sub>2</sub> kedykoľvek prekročila 1 ppm, dávka oxidu dusnatého sa musí okamžite znížiť. Informácie o monitorovaní NO<sub>2</sub> sa uvádza jú v časti 4.2.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní oxidu dusnatého u gravidných žien. Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Nie je známe, či sa oxid dusnatý vylučuje do ľudského materského mlieka.

INOmax sa nemá používať počas tehotenstva alebo dojčenia.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Náhle vysadenie podávania inhalovaného oxidu dusnatého môže spôsobiť *rebound* reakciu, zníženie oxygenácie a zvýšenie centrálného tlaku a následné zníženie systémového krvného tlaku. *Rebound* reakcia je najčastejšia nežiaduca reakcia v súvislosti s klinickým použitím INOmaxu. *Rebound* reakcia sa môže vyskytnúť na začiatku, aj na konci terapie.

V jednej klinickej štúdií (NINOS) boli liečené skupiny podobné z hľadiska výskytu a závažnosti intrakraniálnej hemorágie, hemorágie IV. stupňa, periventrikulárnej leukomalácie, mozgového infarktu, záchvatov, vyžadujúcich antikonvulzívnu terapiu, pulmonálnej hemorágie alebo gastrointestinálnej hemorágie.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka uvedená nižšie uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri použití INOmaxu buď v štúdií CINRGI s 212 novorodencami, alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh u novorodencov (mladších ako 1 mesiac). Zobrazené kategórie frekvencií používajú nasledujúcu konvenciu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia <sup>a</sup>	-	Metemoglobinémia <sup>a</sup>	-	-	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	-	-	-	-	Bradykardia <sup>b</sup> (po náhlom prerušení terapie)
Poruchy ciev	-	Hypotenzia <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	Atelektáza <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoxia <sup>b,d</sup> Dyspnoe <sup>c</sup> Dyskomfort hrudníka <sup>c</sup> Suché hrdlo <sup>c</sup>
Poruchy nervového systému	-	-	-	-	-	Boleť hlavy <sup>c</sup> Závraty <sup>c</sup>

a Určené z klinického skúšania

b Určené zo skúseností po uvedení lieku na trh

c Určené zo skúseností po uvedení lieku na trh, zaznamenané zdravotníckym personálom po náhodnej expozícii.

d Údaje zo sledovania po uvedení lieku na trh (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), účinky spojené s náhlým vysadením lieku a/alebo zlyhaním systému podávania lieku. Po náhlom vysadení inhalačnej liečby oxidom dusnatým boli opísané rýchle rebound reakcie, napríklad zvýšená pulmonálna vazokonstrikcia a hypoxia; precipitačný kardiovaskulárny kolaps.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Inhalačná liečba oxidom dusnatým môže zapríčiniť zvýšenie hladín methemoglobínu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie INOmaxom sa prejaví zvýšenými hladinami methemoglobínu a NO<sub>2</sub>. Zvýšené NO<sub>2</sub> môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc. Zvýšená methemoglobinémia znižuje kapacitu prísunu kyslíka cez obehový systém. V klinických štúdiách sa hladiny NO<sub>2</sub> > 3 ppm alebo hladiny methemoglobínu > 7 % liečili znížením dávkovania alebo ukončením podávania INOmaxu.

Methemoglobínemiu, ktorá sa nevyrieši po znížení alebo ukončení terapie, možno liečiť intravenóznym podávaním vitamínu C, intravenóznym podávaním metylénovej modrej alebo transfúziou krvi, na základe klinického stavu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné produkty pre dýchací systém, ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je zlúčenina produkovaná mnohými bunkami tela. Uvoľňuje vaskulárne hladké svalstvo viazaním krvného podielu cytosolickej guanylátcyklázy, aktivovaním guanylátcyklázy a zvyšovaním vnútrobunkových úrovní cyklického guanozín-3',5'-monofosfátu, čo potom vedie k vazodilatácii. Pri inhalovaní oxid dusnatý spôsobuje selektívnu pulmonálnu vazodilatáciu.

Zdá sa, že INOmax zvyšuje parciálny tlak arteriálneho kyslíka ( $\text{PaO}_2$ ) rozšírením pulmonálnych tepien v lepšie okysličených úsekoch pľúc, prerozdelením pulmonálneho krvného prietoku z častí pľúc s nízkymi koeficientmi ventilácie/perfúzie ( $V/Q$ ) do častí s normálnymi koeficientmi.

Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN) sa vyskytuje ako primárna vývojová porucha alebo ako sekundárny stav pri iných ochoreniach, takých ako sú mekóniový aspiračný syndróm (MAS), pneumónia, sepsa, ochorenia hyalínových membrán, vrodená bránicová hernia (*congenital diaphragmic hernia*, CDH) a pulmonálna hypoplázia. V týchto stavoch je pulmonálna vaskulárna rezistencia (PVR) vysoká, čoho dôsledkom je hypoxémia sekundárna pravoľavému krvnému skratu cez priechodný arteriálny kanál medzi aortou a pľúcnicou a cez oválny otvor. U novorodencov s PPHN môže INOmax zlepšiť oxygénáciu (čomu nasvedčuje významné zvýšenie  $\text{PaO}_2$ ).

Efektívnosť INOmaxu bola skúmaná u donosených a takmer donosených novorodencoch s hypoxickým zlyhávaním dýchania s rôznymi etiológiami.

V štúdií NINOS bolo 235 novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania náhodne rozdelených do skupín, ktorým bol podávaný 100 %  $\text{O}_2$  s oxidom dusnatým ( $n = 114$ ) alebo bez ( $n=121$ ) oxidu dusnatého, väčšinou s počiatočnou koncentráciou 20 ppm, s vysadzovaním na nižšie dávkovanie podľa možnosti a s priemernou dĺžkou pôsobenia 40 hodín. Cieľom tejto dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdie bolo stanoviť, či by inhalovaný oxid dusnatý znížil výskyt úmrtí a/alebo začatie mimotelovej membránovej kyslíkovej liečby (*extracorporeal membrane oxgenation*, ECMO). Novorodenci s neúplnou reakciou na 20 ppm boli hodnotení z hľadiska reakcie na 80 ppm oxidu dusnatého alebo na kontrolný plyn. Kombinovaný výskyt smrteľných prípadov a/alebo začatia ECMO (prospektívne definovaný primárny konečný bod) preukázal významný prospech pre skupinu liečenú oxidom dusnatým (46 % oproti 64 %,  $p = 0,006$ ). Údaje ďalej nasvedčovali, že zvýšené dávkovanie oxidu dusnatého neprináša ďalší prospech. Nežiaduce udalosti sa s podobnou početnosťou vyskytovali v oboch skupinách. Výsledky následných vyšetrení vo veku 18 - 24 mesiacov boli v oboch skupinách podobné z hľadiska mentálnych, motorických, audiologických a neurologických hodnotení.

V štúdií CINRGI sa zúčastnilo 186 donosených a takmer donosených novorodencov s hypoxickým zlyhávaním dýchania a bez pľúcnej hypoplázie, náhodne rozdelených do skupín, ktorým bol podávaný buď INOmax ( $n = 97$ ) alebo dusík (placebo;  $n = 89$ ) s počiatočným dávkovaním 20 ppm a s vysadzovaním na 5 ppm za 4 až 24 hodín s priemernou dĺžkou aplikácie 44 hodín. Prospektívne definovaný primárny koncový ukazovateľom bolo nasadenie ECMO. ECMO bolo potrebné u významne menšieho počtu novorodencov zo skupiny INOmaxu v porovnaní s kontrolnou skupinou (31 % oproti 57 %,  $p<0,001$ ). Oxygénácia ako meraná  $\text{PaO}_2$ , OI, a alveolárne-arteriálneho gradientu ( $p<0,001$  pre všetky parametre) sa významne zlepšila v skupine INOmaxu. 2 pacienti (2 %) spomedzi 97 pacientov liečených INOmaxom boli zo štúdie liečiva vyradení kvôli hladinám methemoglobínu  $>4$  %. Početnosti a počty vedľajších príhod boli u oboch študovaných skupín podobné.

V prípade pacientov podstupujúcich operáciu srdca sa často vyskytje zvýšenie pulmonálneho arteriálneho tlaku v dôsledku pľúcnej vazokonstrikcie. Dokázalo sa, že inhalovaný oxid dusnatý selektívne znižuje odpor pľúcnych ciev a znižuje zvýšený pulmonálny arteriálny tlak. Tým sa môže zvýšiť ejekčná frakcia pravej komory. Tento účinok vedie k zlepšeniu krvného obehu a oxygenácie v pľúcnom obehu.

Štúdia INOT27 bola prevedená na 795 predčasne narodených deťoch (GA<29 týždňov) s hypoxickým zlyhávaním dýchania, ktoré boli randomizované buď na liečbu produktom INOmax (n=395) v dávke 5 ppm alebo dusíkom (placebo n=400); liečba sa začala do prvých 24 hodín života; novorodenci boli liečení najmenej 7 dní až 21 dní. Primárny výsledok, kombinovaný parameter účinnosti smrti alebo BPD po 36 týždňoch gravidity sa významne medzi skupinami neodlišoval, dokonca ani po úprave času gravidity ako kovarianty (p = 0,40) alebo pôrodnej hmotnosti ako kovarianty (p = 0,41). Celkový výskyt intraventrikulárnej hemorágie bol 114 (28,9 %) v skupine liečenej produktom iNO v porovnaní s 91 (22,9 %) v prípade kontrolných novorodencov. Celkový počet úmrtí po 36 týždňoch bol mierne vyšší v skupine liečenej produktom iNO: 53/395 (13,4 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou: 42/397 (10,6 %). Štúdia INOT25 skúmajúca účinok iNO v prípade hypoxických predčasne narodených detí nepreukázala zlepšenie životaschopnosti bez BPD. V tejto štúdii však nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte IVH alebo smrti. V štúdii BALLR1, ktorá tiež hodnotila účinok iNO v prípade predčasne narodených detí, ale iNO sa začal podávať po 7 dňoch v dávke 20 ppm, sa zistilo významné zvýšenie životaschopnosti novorodencov bez BPD, 121 (45 % oproti 95 (35,4 %, p<0,028) po gravidite trvajúcej 36 týždňov. V tejto štúdii sa nepozorovali žiadne známky zvýšenia nežiaducich účinkov.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkom a vzniká oxid dusičitý.

Reaktivitu molekuly spôsobuje nespárovaný elektrón oxidu dusnatého. V biologickom tkanive môže oxid dusnatý vytvárať peroxynitrit so superoxidom ( $O_2^-$ ), nestabilnú zlúčeninu, ktorá môže spôsobiť poškodenie tkaniva ďalšími oxidačno-redukčnými reakciami. Okrem toho má oxid dusnatý afinitu k metaloproteínom a môže reagovať aj s proteínovými SH-skupinami, pričom vznikajú nitrozylové zlúčeniny. Klinický význam chemickej reaktivity oxidu dusnatého v tkanive nie je známy. Štúdie preukazujú, že oxid dusnatý má pulmonálne farmakodynamické účinky pri koncentráciách v dýchacích cestách tak nízkych ako 1 ppm.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií skúmajúcich liek INOmax s ohľadom na všetky vekové skupiny detí a dospievajúcich s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou a inými ochoreniami pľúcnych artérií. Informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika oxidu dusnatého bola študovaná na dospelých. Po inhalácii sa oxid dusnatý systémovo absorbuje. Väčšina ho prechádza cez pulmonálne kapilárne riečisko, kde sa zlučuje s hemoglobínom nasýteným na 60 % až 100 % kyslíkom. Pri tejto úrovni nasýtenia kyslíkom sa oxid dusnatý zlučuje prevažne s oxyhemoglobínom, pričom vzniká methemoglobín a dusičnan. Pri nízkom nasýtení kyslíkom sa oxid dusnatý môže zlučovať s deoxyhemoglobínom a prechodne vytvárať nitrosylhemoglobín, ktorý sa v prítomnosti kyslíka mení na oxidy dusíka a methemoglobín. V pulmonálnom systéme sa oxid dusnatý môže zlučovať s kyslíkom a vodou, pričom vzniká oxid dusičitý a dusitan, v tomto poradí, ktorý reaguje s oxyhemoglobínom a vzniká methemoglobín a dusičnan. To znamená, že konečnými produktmi oxidu dusnatého vstupujúcimi do veľkého krvného obehu sú predovšetkým methemoglobín a dusičnan.

Dispozícia k methemoglobínu bola u novorodencov s dýchacou poruchou skúmaná v závislosti od času a koncentrácie podávaného oxidu dusnatého. Koncentrácie methemoglobínu sa počas prvých 8 hodín pôsobenia oxidu dusnatého zvyšujú. Priemerné úrovne methemoglobínu zostávali nižšie ako 1 % v skupine s placebom a v skupinách s 5 ppm a 20 ppm INOmaxu, avšak v skupine, ktorej sa

podávalo 80 ppm INOmaxu dosiahli približne 5 %. Úrovně methemoglobínu > 7 % sa dosiahli iba u pacientov, ktorí dostávali 80 ppm, kde predstavovali 35 % skupiny. U týchto 13 pacientov bola priemerná doba dosiahnutia píku methemoglobínu  $10 \pm 9$  (štandardná odchýlka) hodín (medián, 8 hodín); avšak jeden pacient do 40 hodín neprekročil 7 %.

Dusičnan bol identifikovaný ako prevládajúci metabolit oxidu dusnatého vylučovaný v moči, na ktorý pripadalo > 70 % inhalovanej dávky oxidu dusnatého. Oblička čistí plazmu od dusičnanov rýchlosťami blížiacimi sa rýchlostiam glomerulárnej filtrácie.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Počas predklinických štúdií boli pozorované účinky len pri vystavení hodnotám značne presahujúcim maximálne hodnoty pôsobení na ľudí, tomu sa v praxi pripisuje len malá dôležitosť.

Akútna toxicita súvisiaca s anoxiou je dôsledkom zvýšenej hladiny methemoglobínu.

Oxid dusnatý je genotoxický v niektorých testovacích systémoch. U potkanov nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok pri vystavení inhalácii až do odporúčanej dávky (20 ppm) počas 20h/deň až po dobu dvoch rokov. Vyššie hodnoty expozície neboli skúmané. Neboli vykonané žiadne štúdie reprodukčnej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Dusík

### **6.2 Inkompatibility**

Z NO v prítomnosti kyslíka rýchlo vzniká NO<sub>2</sub> (pozri časť 4.5)

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo vnútorných, dobre vetraných priestoroch alebo vo vonkajších vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným svetlom.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmi, pádmi, zoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

#### Uchovávanie v lekárenskom oddelení

Plynové tlakové fľaše musia byť uložené na dobre vetranom, čistom a uzamknutom mieste, určenom výhradne na skladovanie liečebných plynov. V tomto objekte musí byť vyhradený samostatný priestor na skladovanie plynových tlakových fliaš s oxidom dusnatým.

#### Uchovávanie na zdravotníckom oddelení

Plynová tlaková fľaša sa musí umiestniť na pracovisko vybavené potrebným materiálom, aby plynovú tlakovú nádobu pridržiaval v zvislej polohe.

### Preprava plynových tlakových fliaš

Plynové tlakové fľaše treba prepravovať s vhodnými materiálmi na ochranu proti nebezpečenstvu otrasov a pádov.

Počas prepravy pacientov liečených INOmaxom medzi nemocnicami alebo v rámci nemocnice sa plynové tlakové fľaše musia ukladať oddelene, vo zvislej polohe, chránené proti nebezpečenstvu pádu alebo nevhodnej neočakávanej zmene výstupu. Osobitnú pozornosť treba venovať aj upevneniu tlakového regulátora, aby sa predišlo riziku náhodných porúch.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Veľkosti balenia:

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym výstupným pripojením a štandardným ventilom s ručným ovládaním.

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Návod na použitie INOmaxu /zaobchádzanie s INOmaxom

Pri pripájaní tlakovej fľaše obsahujúcej INOmax na systém podávania lieku sa vždy uistite, či koncentrácia v tlakovej fľaši zodpovedá koncentrácii, na ktorú je systém nastavený.

Ďalej uvedené pokyny sa musia bezpodmienečne dodržiavať, aby sa vylúčili akékoľvek nehody:

- pred použitím sa musí skontrolovať bezchybný stav materiálu;
- plynové tlakové fľaše musia byť pevne uložené, aby sa vylúčila možnosť ich pádu;
- ventil musí byť otvorený na maximálny prietok pri použití, ale ventil sa nesmie otvárať násilím;
- chybný ventil nesmie byť používaný ani opravovaný. Vrátiť distribútorovi / výrobcovi;
- nesmie sa použiť plynová tlaková fľaša, ktorej ventil nie je chránený uzáverom alebo puzdrom;
- musí byť použitá špeciálna prípojka s 30 mm závitom určená na zdravotnícke použitie, zodpovedajúca požiadavkám ISO 5145, s regulátorom tlaku dimenzovaným na tlak rovný najmenej 1,5-násobku maximálneho prevádzkového tlaku (155 barov) plynovej tlakovej fľaše;
- regulátor tlaku sa pred každým novým použitím musí vyčistiť zmesou dusíka a oxidu dusnatého, aby sa vylúčilo vdychovanie oxidu dusičitého;
- regulátor tlaku sa nesmie zat'ahovať kliešťami, hrozí nebezpečenstvo poškodenia tesnenia.

Všetko vybavenie, vrátane konektorov, hadičiek a okruhov, používané pri podávaní oxidu dusnatého, musí byť vyrobené z materiálov kompatibilných s plynom. Z hľadiska korózie možno systém podávania rozdeliť na dve zóny: 1) od ventilu plynovej tlakovej fľaše do zvlhčovača (suchý plyn) a 2) od zvlhčovača po vývod (vlhký plyn, ktorý môže obsahovať NO<sub>2</sub>). Skúšky ukazujú, že zmesi so suchým oxidom dusnatým možno používať s väčšinou materiálov. Prítomnosť oxidu dusičitého a vlhkosti však vytvára agresívnu atmosféru. Z kovových konštrukčných materiálov možno odporúčať iba nehrdzavejúcu oceľ. K odskúšaným polymérom, ktoré možno používať v systémoch na podávanie

oxidu dusnatého, patrí polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Butylkaučuk, polyamid ani polyuretán sa nemajú používať. S čistým oxidom dusnatým a inými korozívnymi plynmi sa bežne používa polytrifluórchlóretylén, kopolymér hexafluórpropénu a vinylidénu a polytetrafluóretylén. Tieto látky sa považujú za inertné, takže testovanie sa nevyžaduje.

Je zakázané inštalovať potrubný systém na oxid dusnatý s napájacou stanicou plynových tlakových fliaš, pevnými rozvodmi a ukončovacimi jednotkami.

Vo všeobecnosti nie je potrebné odstraňovať nadbytočný plyn, treba však zvážiť kvalitu vzduchu na pracovisku a stopové koncentrácie NO alebo NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> nesmú prekročiť vnútroštátne expozičné limity pre pracoviská. Náhodná expozícia nemocničného personálu INOmaxu bola spojená s nežiaducimi účinkami (pozri časť 4.8).

Tlakové fľaše so štandardným ventilom s ručným ovládaním sa nemôžu používať so systémom podávania INOmax DSIR.

#### Pokyny na likvidáciu plynovej tlakovej fľaše

Plynová tlaková fľaša sa po vyprázdnení nemá likvidovať. Prázdne plynové tlakové fľaše sa zhromažďujú u dodávateľa.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

LINDE HEALTHCARE AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01/08/2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01/06/2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť::

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky, vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred zavedením novej indikácie produktu v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušnou národnou kompetentnou autoritou na obsahu a forme vzdelávacieho materiálu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby pri zavedení novej indikácie dostali všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú používať a/alebo predpisovať INOmax ako

súčasť liečby peri- a pooperačnej pulmonálnej hypertenzie v súvislosti s operáciou srdca u dospelých a detí, vzdelávací balíček.

Vzdelávací balíček má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľov lieku INOmax
- vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov.

Vzdelávací materiál má obsahovať informácie o týchto kľúčových prvkoch:

- riziko rebound efektu a opatrenia, ktoré treba dodržiavať pri prerušení liečby
- riziko náhleho prerušenia terapie INOmaxom v prípade kritického zlyhávania systému na podávanie a informácia o tom, ako mu predchádzať
- monitorovanie hladiny methemoglobínu
- monitorovanie tvorby oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>)
- potenciálne riziko krvácania a porúch hemostázy
- potenciálne riziko pri používaní v kombinácii s ďalšími vazodilatanciami pôsobiacimi prostredníctvom systémov cGMP alebo cAMP.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**2-litrová plynová tlaková fľaša**

**1. NÁZOV LIEKU**

INOmax 400 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený  
oxid dusnatý

**2. LIEČIVO**

Oxid dusnatý (NO) 400 ppm mól/mól.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj dusík.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Medicínálny plyn stlačený**

2-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

**5. SPÔSOB A CESTY PODANIA**

Na endotracheopulmonálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Uistite sa, že pred podávaním novorodencovi si rodič alebo právny zástupca prečíta a porozumie indikáciám a upozorneniam uvedeným v písomnej informácii pre používateľov.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo zvislej polohe v dobre vetraných miestnostiach.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmi, pádmi, zaoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Použité plynové tlakové fľaše nelikvidujte. Všetky plynové tlakové fľaše musia byť na likvidáciu vrátené dodávateľovi.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/01/194/002

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č.šarže

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD - 2D ČIAROVÝ KÓD**

Nevzťahuje sa.

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ PRE ČLOVEKA**

Nevzťahuje sa.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**10-litrová plynová tlaková fľaša**

**1. NÁZOV LIEKU**

INOmax 400 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený  
oxid dusnatý

**2. LIEČIVO**

Oxid dusnatý (NO) 400 ppm mól/mól.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj dusík.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Medicínálny plyn stlačený

10-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1535 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

**5. SPÔSOB A CESTY PODANIA**

Na endotracheopulmonálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Uistite sa, že pred podávaním novorodencovi si rodič alebo právny zástupca prečíta a porozumie indikáciám a upozorneniam uvedeným v písomnej informácii pre používateľov.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo zvislej polohe v dobre vetraných miestnostiach.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmami, pádmi, zaoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Použitú plynovú tlakovú fľašu nelikvidujte. Všetky plynové tlakové fľaše musia byť na likvidáciu vrátené dodávateľovi.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/01/194/001

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č.šarže

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD - 2D ČIAROVÝ KÓD**

Nevzťahuje sa.

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ PRE ČLOVEKA**

Nevzťahuje sa.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**2-litrová plynová tlaková fľaša**

**1. NÁZOV LIEKU**

INOmax 800 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený  
oxid dusnatý

**2. LIEČIVO**

Oxid dusnatý (NO) 800 ppm mól/mól.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj dusík.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Medicínálny plyn stlačený

2-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

**5. SPÔSOB A CESTY PODANIA**

Na endotracheopulmonálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Uistite sa, že pred podávaním novorodencovi si rodič alebo právny zástupca prečíta a porozumie indikáciám a upozorneniam uvedeným v písomnej informácii pre používateľov.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo zvislej polohe v dobre vetraných miestnostiach.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmi, pádmi, zaoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Použité plynové tlakové fľaše nelikvidujte. Všetky plynové tlakové fľaše musia byť na likvidáciu vrátené dodávateľovi.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/01/194/003

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č.šarže

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD - 2D ČIAROVÝ KÓD**

Nevzťahuje sa.

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ PRE ČLOVEKA**

Nevzťahuje sa.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**10-litrová plynová tlaková fľaša**

**1. NÁZOV LIEKU**

INOmax 800 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený  
oxid dusnatý

**2. LIEČIVO**

Oxid dusnatý (NO) 800 ppm mól/mól.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj dusík.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Medicínálny plyn stlačený

10-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1535 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

**5. SPÔSOB A CESTY PODANIA**

Na endotracheopulmonálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Uistite sa, že pred podávaním novorodencovi si rodič alebo právny zástupca prečíta a porozumie indikáciám a upozorneniam uvedeným v písomnej informácii pre používateľov.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Musia sa dodržiavať všetky predpisy o manipulácii s tlakovými nádobami.

Plynové tlakové fľaše uchovávajúte vo zvislej polohe v dobre vetraných miestnostiach.

Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmí, pádmi, zaoxidovaním a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Použitú plynovú tlakovú fľašu nelikvidujte. Všetky plynové tlakové fľaše musia byť na likvidáciu vrátené dodávateľovi.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/01/194/004

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č.šarže

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČIAROVÝ KÓD**

Nevzťahuje sa.

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ PRE ČLOVEKA**

Nevzťahuje sa.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### INOmax 400 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený Oxid dusnatý

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je INOmax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INOmax
3. Ako používať INOmax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INOmax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je INOmax a na čo sa používa**

INOmax obsahuje oxid dusnatý, plyn, ktorý sa používa na liečbu:

- novorodencov so zlyhávaním pľúc súvisiacim s vysokým krvným tlakom v pľúcach; stav známy ako hypoxické zlyhávanie dýchania; pri inhalovaní (vdychovaní) môže táto plynová zmes zlepšiť prietok krvi cez pľúca, čo môže prispieť k zvýšeniu množstva kyslíka, ktoré sa dostane do krvi vášho dieťaťa.
- novorodencov, dojčiat, detí, dospievajúcich od 0 do 17 rokov a dospelých s vysokým krvným tlakom v pľúcach, ktorý je spojený s operáciou srdca. Táto plynová zmes môže zlepšiť funkciu srdca a zvýšiť prietok krvi cez pľúca, čo môže pomôcť zvýšiť množstvo kyslíka, ktoré sa dostane do krvi.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INOmax**

##### **Nepoužívajte INOmax**

- Ak ste vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) alergický (precitlivý) na oxid dusnatý alebo na niektorú z ďalších zložiek INOmaxu (pozri časť 6 „Ďalšie informácie“, kde sa nachádza zoznam všetkých zložiek).
- Ak ste boli informovaný, že vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) máte neobvyklý obeh vnútri srdca.

##### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní INOmaxu**

Inhalovaný oxid dusnatý nemusí byť vždy účinný, a preto možno zvážiť inú liečbu pre vás alebo pre vaše dieťa.

Inhalovaný oxid dusnatý môže ovplyvniť kapacitu prenosu kyslíka v krvi, čo sa bude sledovať v krvných vzorkách a v prípade potreby sa dávka inhalovaného oxidu dusnatého zníži.

Oxid dusnatý môže reagovať s kyslíkom za tvorby oxidu dusičitého, ktorý môže podráždiť dýchacie cesty. Váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa bude sledovať oxid dusičitý a v prípade zvýšených hodnôt sa liečba INOmaxom upraví a náležite zníži.

Inhalovaný oxid dusný môže mať mierny vplyv na krvné doštičky (zložky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi) vášho dieťaťa alebo vás, preto si treba všímať akékoľvek známky krvácania alebo hematómu (modriny). Ak spozorujete akékoľvek známky alebo príznaky, ktoré môžu byť spojené s krvácaním, máte o tom ihneď informovať lekára.

U novorodencov s malformáciou (vrodenou vývojovou vadou tvaru), u ktorých sa bránica úplne nevyvinula, čo sa nazýva kongenitálna hernia bránice, nebol dokázaný žiadny vplyv inhalovaného oxidu dusnatého.

U novorodencov so špeciálnou malformáciou srdca, ktorú lekári nazývajú kongenitálna srdcová vada, môže inhalovaný oxid dusnatý zhoršiť krvný obeh.

## **Deti**

INOmax sa nemá používať u predčasne narodených detí, kde tehotenstvo trvalo menej ako 34 týždňov.

## **Iné lieky a INOmax**

Lekár sa rozhodne, kedy budete vy alebo vaše dieťa liečené INOmaxom a inými liekmi, a bude starostlivo dohliadať na liečbu.

Ak vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali alebo používali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, oznámte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť schopnosť krvi prenášať kyslík. Patrí k nim prilokaín (lokálne anestetikum, ktoré sa používa na zmiernenie bolesti spojenej s menšími bolestivými postupmi ako je napr. zašívanie, a s menšími chirurgickými alebo diagnostickými postupmi) alebo glyceroltrinitrát (používa sa na liečbu bolesti na hrudi). Keď užívate tieto lieky, váš lekár skontroluje, či krv prenáša dostatok kyslíka.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

INOmax sa neodporúča používať v tehotenstve a počas dojčenia. Ak ste tehotná, domnievate sa, že by ste mohli byť tehotná alebo ak dojčíte, oznámte to pred začatím liečby INOmaxom svojmu lekárovi.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

## **INOmax obsahuje dusík**

### **3. Ako používať INOmax**

Váš lekár rozhodne o správnej dávke INOmaxu a bude INOmax podávať do vašich pľúc alebo do pľúc vášho dieťaťa pomocou systému na podávanie tohto plynu. Tento systém zabezpečí podávanie správneho množstva oxidu dusnatého tak, že INOmax sa tesne pred podaním zriedi zmesou kyslíka/vzduchu.

Kvôli vašej bezpečnosti alebo bezpečnosti vášho dieťaťa sú systémy určené na podávanie INOmaxu vybavené prístrojmi, ktoré neustále merajú množstvá oxidu dusnatého, kyslíka a oxidu dusičitého (látka, ktorá vzniká zmiešaním oxidu dusnatého a kyslíka) dodávaných do pľúc.

Váš lekár rozhodne, ako dlho máte byť vy alebo vaše dieťa liečení INOmaxom.

INOmax sa podáva v dávke 10 až 20 ppm (maximálna dávka u detí je 20 ppm, u dospelých 40 ppm) *part per milion* plynu, ktorý vy alebo vaše dieťa inhalujete. Bude sa hľadať najnižšia účinná dávka. Liečba novorodencov so zlyhávaním pľúc spojeným s vysokým krvným tlakom v pľúcach zvyčajne trvá 4 dni. V prípade detí a dospelých s vysokým krvným tlakom v pľúcach spojeným s operáciou srdca sa INOmax zvyčajne podáva počas 24 – 48 hodín. Liečba INOmaxom však môže trvať aj dlhšie.

#### **Ak vám alebo vášmu dieťaťu podajú viac INOmaxu, ako majú**

Príliš veľa ihalovaného oxidu dusnatého môže ovplyvniť kapacitu prenosu kyslíka v krvi, čo sa bude sledovať v krvných vzorkách a v prípade potreby sa dávka INOmaxu zníži a môže sa zväziť podávanie takých liekov, ako vitamín C, metylénová modrá alebo napokon podanie krvnej transfúzie na zlepšenie kapacity prenosu kyslíka.

#### **Ak prestanete používať INOmax**

Liečba INOmaxom sa nemá náhle zastaviť. Je známe, že keď sa liečba INOmaxom zastaví náhle, bez zníženia dávky, môže sa vyskytnúť zníženie krvného tlaku alebo opätovné zvýšenie tlaku v pľúcach.

Na konci liečby bude lekár pomaly znižovať množstvo INOmaxu podávaného vám alebo vášmu dieťaťu, aby sa cirkulácia v pľúcach dokázala prispôbiť kyslíku/vzduchu bez INOmaxu. Preto môže trvať deň alebo dva, kým sa vám alebo vášmu dieťaťu prestane INOmax podávať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Lekár dôkladne vyšetrí vás alebo vaše dieťa na všetky vedľajšie účinky.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú veľmi často (*postihujú viac ako 1 používateľa z 10*) a ktoré sú spojené s liečbou INOmaxom, zahŕňajú:

- nízky počet krvných doštičiek.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú často (*postihujú viac ako 1 používateľa zo 100*) a ktoré sú spojené s liečbou INOmaxom, zahŕňajú:

- nízky krvný tlak, nedostatok vzduchu v pľúcach alebo kolaps pľúc.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú, ale menej často (*postihujú menej ako 1 používateľa z 100 a viac ako 1 používateľa z 1000*) sú:

- zvýšenie hladiny methemoglobínu, čím sa zníži kapacita prenosu kyslíka v krvi.

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ale ich frekvencia (*častosť výskytu*) nie je známa z dostupných údajov, sú:

- Bradykardia (nízka srdcová frekvencia) alebo príliš malé množstvo kyslíka v krvi (desaturácia kyslíkom/hypoxémia) v dôsledku náhleho vysadenia liečby.
- Bolest' hlavy, závraty, suchosť v krku, alebo dýchavičnosť po náhodnom výskyte oxidu dusnatému v prostredí (napr. pri úniku zo zariadenia alebo tlakovej fľaše).

Ak ste boli v blízkosti vášho dieťaťa, ktorému sa podával INOmax a bolí vás hlava, ihneď o tom informujte personál.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi. Dokonca aj v prípade, že ste vy alebo vaše dieťa odišli z nemocnice.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať INOmax**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Používať INOmax pri liečbe a manipulovať s INOmaxom môže len nemocničný personál.

- Tlakové fľaše obsahujúce INOmax sa majú uchovávať na bezpečnom mieste, aby sa predišlo pádu, čo by mohlo spôsobiť poškodenie.
- INOmax má používať a podávať len personál, ktorý je špeciálne zaškolený v používaní a manipulácii s INOmaxom.

Musia sa dodržiavať všetky predpisy týkajúce sa manipulácie s plynovými tlakovými fľašami. Na uchovávanie dohliadajú špecialisti v nemocnici. Plynové tlakové fľaše sa majú skladovať v dobre vetraných miestnostiach alebo vo vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným svetlom.

**Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrsami, pádmi, oxidáciou a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.**

#### *Uchovávanie v lekárenskom oddelení*

Plynové tlakové fľaše sa majú uchovávať na dobre vetranom, čistom a uzamknutom mieste, určenom výhradne na uchovávanie liečebných plynov. V tomto objekte musí byť vyhradený samostatný priestor na uchovávanie plynových tlakových fľaš s oxidom dusnatým.

#### *Uchovávanie na zdravotníckom oddelení*

Plynová tlaková fľaša sa musí umiestniť na pracovisko vybavené potrebným materiálom, aby tlakovú nádobu pridržiaval v zvislej polohe.

Použitú plynovú tlakovú fľašu nelikvidujte. Prázdne plynové tlakové fľaše vyzbiera dodávateľ.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo INOmax obsahuje

Liečivo INOmaxu je oxid dusnatý 400 ppm mól/mól.

2-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

10-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1 535 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

Ďalšia zložka je dusík.

### Ako vyzerá INOmax a obsah balenia

#### Inhalačný plyn

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym výstupným pripojením a štandardným ventilom s ručným ovládaním.

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

INOmax je dostupný v 2-litrových a 10-litrových hliníkových plynových tlakových fľašiach.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

#### *Držiteľ rozhodnutia o registrácii*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

#### *Výrobca*

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**  
Linde Gas Belgium N.V.

**Lietuva**  
Linde Gas UAB

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
linde.ee@linde.com

### **Ελλάδα**

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

### **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

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### INOmax 800 ppm mól/mól medicínálny plyn stlačený Oxid dusnatý

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie**

- 
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je INOmax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INOmax
3. Ako používať INOmax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INOmax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je INOmax a na čo sa používa**

INOmax obsahuje oxid dusnatý, plyn, ktorý sa používa na liečbu:

- Novorodencov so zlyhávaním pľúc súvisiacim s vysokým krvným tlakom v pľúcach; stav známy ako hypoxické zlyhávanie dýchania; pri inhalovaní (vdychovaní) môže táto plynová zmes zlepšiť prietok krvi cez pľúca, čo môže prispieť k zvýšeniu množstva kyslíka, ktoré sa dostane do krvi vášho dieťaťa.
- Novorodencov, dojčiat, detí, dospievajúcich od 0 do 17 rokov a dospelých s vysokým krvným tlakom v pľúcach, ktorý je spojený s operáciou srdca. Táto plynová zmes môže zlepšiť funkciu srdca a zvýšiť prietok krvi cez pľúca.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INOmax**

##### **Nepoužívajte INOmax**

- Ak ste vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) alergickí (precitlivení) na oxid dusnatý alebo na niektorú z ďalších zložiek INOmaxu. (pozri časť 6 „Ďalšie informácie“, kde sa nachádza zoznam všetkých zložiek).
- Ak ste boli informovaný, že vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) máte neobvyklý obeh vnútri srdca.

##### **Buďte zvlášť opatrní pri používaní INOmaxu**

Inhalovaný oxid dusnatý nemusí byť vždy účinný, a preto možno zvážiť inú liečbu pre vás alebo pre vaše dieťa.

Inhalovaný oxid dusnatý môže ovplyvniť kapacitu prenosu kyslíka v krvi, čo sa bude sledovať v krvných vzorkách a v prípade potreby sa dávka inhalovaného oxidu dusnatého zníži.

Oxid dusnatý môže reagovať s kyslíkom za tvorby oxidu dusičitého, ktorý môže podráždiť dýchacie cesty. Váš lekár alebo lekár vášho dieťaťa bude sledovať oxid dusičitý a v prípade zvýšených hodnôt sa liečba INOmaxom upraví a náležite zníži.

Inhalovaný oxid dusný môže mať mierny vplyv na krvné doštičky (zložky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi) vášho dieťaťa alebo vás, preto si treba všimnúť akékoľvek známky krvácania alebo hematómu. (modriny) Ak spozorujete akékoľvek známky alebo príznaky, ktoré môžu byť spojené s krvácaním, máte o tom ihneď informovať lekára.

U novorodencov s malformáciou (vrodenou vývojovou vadou tvaru), u ktorých sa bránica úplne nevyvinula, čo sa nazýva kongenitálna hernia bránice, nebol dokázaný žiadny vplyv inhalovaného oxidu dusnatého.

U novorodencov so špeciálnou malformáciou srdca, ktorú lekári nazývajú kongenitálna srdcová vada, môže inhalovaný oxid dusnatý zhoršiť krvný obeh.

## **Deti**

INOmax sa nemá používať u predčasne narodených detí, kde tehotenstvo trvalo menej ako 34 týždňov.

## **Iné lieky a INOmax**

Lekár sa rozhodne, kedy budete vy alebo vaše dieťa liečené INOmaxom a inými liekmi, a bude starostlivo dohliadať na liečbu.

Ak vy (ako pacient) alebo vaše dieťa (ako pacient) teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali alebo používali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, oznámte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť schopnosť krvi prenášať kyslík. Patrí k nim prilokaín (lokálne anestetikum, ktoré sa používa na zmiernenie bolesti spojenej s menšími bolestivými postupmi ako je napr. zašívanie, a s menšími chirurgickými alebo diagnostickými postupmi) alebo glyceroltrinitrát (používa sa na bolesti na hrudi). Keď užívate tieto lieky, váš lekár skontroluje, či krv prenáša dostatok kyslíka.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

INOmax sa neodporúča používať v tehotenstve a počas dojčenia. Ak ste tehotná, domnievate sa, že by ste mohli byť tehotná alebo ak dojčíte, oznámte to pred začatím liečby INOmaxom svojmu lekárovi.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

## **INOmax obsahuje dusík**

### **3. Ako používať INOmax**

Váš lekár rozhodne o správnej dávke INOmaxu a bude INOmax podávať do vašich pľúc alebo do pľúc vášho dieťaťa pomocou systému na podávanie tohto plynu. Tento systém zabezpečí podávanie správneho množstva oxidu dusnatého tak, že INOmax sa tesne pred podaním zriedi zmesou kyslíka/vzduchu.

Kvôli vašej bezpečnosti alebo bezpečnosti vášho dieťaťa sú systémy určené na podávanie INOmaxu vybavené prístrojmi, ktoré neustále merajú množstvá oxidu dusnatého, kyslíka a oxidu dusičitého (látka, ktorá vzniká zmiešaním oxidu dusnatého a kyslíka) dodávaných do pľúc.

Váš lekár rozhodne, ako dlho máte byť vy alebo vaše dieťa liečení INOmaxom.

INOmax sa podáva v dávke 10 až 20 ppm (maximálna dávka u detí je 20 ppm, u dospelých 40 ppm) *part per milion* plynu, ktorý vy alebo vaše dieťa inhalujete. Bude sa hľadať najnižšia účinná dávka. Liečba novorodencov so zlyhávaním pľúc spojeným s vysokým krvným tlakom v pľúcach zvyčajne trvá 4 dni. V prípade detí a dospelých s vysokým krvným tlakom v pľúcach spojeným s operáciou srdca sa INOmax zvyčajne podáva počas 24 – 48 hodín. Liečba INOmaxom však môže trvať aj dlhšie.

#### **Ak vám alebo vášmu dieťaťu podajú viac INOmaxu, ako majú**

Príliš veľa ihalovaného oxidu dusnatého môže ovplyvniť kapacitu prenosu kyslíka v krvi, čo sa bude sledovať v krvných vzorkách a v prípade potreby sa dávka INOmaxu zníži a môže sa zväziť podávanie takých liekov, ako vitamín C, metylénová modrá alebo napokon podanie krvnej transfúzie na zlepšenie kapacity prenosu kyslíka.

#### **Ak prestanete používať INOmax**

Liečba INOmaxom sa nemá náhle zastaviť. Je známe, že keď sa liečba INOmaxom zastaví náhle, bez zníženia dávky, môže sa vyskytnúť zníženie krvného tlaku alebo opätovné zvýšenie tlaku v pľúcach.

Na konci liečby bude lekár pomaly znižovať množstvo INOmaxu podávaného vám alebo vášmu dieťaťu, aby sa cirkulácia v pľúcach dokázala prispôbiť kyslíku/vzduchu bez INOmaxu. Preto môže trvať deň alebo dva, kým sa vám alebo vášmu dieťaťu prestane INOmax podávať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Lekár dôkladne vyšetrí vás alebo vaše dieťa na všetky vedľajšie účinky.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú veľmi často (*postihujú viac ako 1 používateľa z 10*) a ktoré sú spojené s liečbou INOmaxom, zahŕňajú:

- nízky počet krvných doštičiek.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú často (*postihujú viac ako 1 používateľa zo 100*) a ktoré sú spojené s liečbou INOmaxom, zahŕňajú:

- nízky krvný tlak, nedostatok vzduchu v pľúcach alebo kolaps pľúc.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú, ale menej často (*postihujú menej ako 1 používateľa z 100 a viac ako 1 používateľa z 1000*) sú:

- zvýšenie hladiny methemoglobínu, čím sa zníži kapacita prenosu kyslíka v krvi.

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ale ich frekvencia (*častot' výskytu*) nie je známa z dostupných údajov, sú:

- Bradykardia (nízka srdcová frekvencia) alebo príliš malé množstvo kyslíka v krvi (desaturácia kyslíkom/hypoxémia) v dôsledku náhleho vysadenia liečby.
- Bolest' hlavy, závraty, suchosť v krku alebo dýchavičnosť po náhodnom výskyte oxidu dusnatému v prostredí (napr. pri úniku zo zariadenia alebo tlakovej fľaše).

Ak ste boli v blízkosti vášho dieťaťa, ktorému sa podával INOmax a bolí vás hlava, ihneď o tom informujte personál.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi. Dokonca aj v prípade, že ste vy alebo vaše dieťa odišli z nemocnice.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať INOmax**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Používať INOmax pri liečbe a manipulovať s INOmaxom môže len nemocničný personál.

- Tlakové fľaše obsahujúce INOmax sa majú uchovávať na bezpečnom mieste, aby sa predišlo pádu, čo by mohlo spôsobiť poškodenie.
- INOmax má používať a podávať len personál, ktorý je špeciálne zaškolený v používaní a manipulácii s INOmaxom.

Musia sa dodržiavať všetky predpisy týkajúce sa manipulácie s plynovými tlakovými fľašami. Na uchovávanie dohliadajú špecialisti v nemocnici. Plynové tlakové fľaše sa majú skladovať v dobre vetraných miestnostiach alebo vo vetraných prístreškoch, kde sú chránené pred dažďom a priamym slnečným svetlom.

**Plynové tlakové fľaše chráňte pred otrasmí, pádmí, oxidáciou a horľavými materiálmi, vlhkosťou, zdrojmi tepla alebo vznietením.**

#### *Uchovávanie v lekárenskom oddelení*

Plynové tlakové fľaše sa majú uchovávať na dobre vetranom, čistom a uzamknutom mieste, určenom výhradne na uchovávanie liečebných plynov. V tomto objekte musí byť vyhradený samostatný priestor na uchovávanie plynových tlakových fľaš s oxidom dusnatým.

#### *Uchovávanie na zdravotníckom oddelení*

Plynová tlaková fľaša sa musí umiestniť na pracovisko vybavené potrebným materiálom, aby tlakovú nádobu pridržiaval v zvislej polohe.

Použitú plynovú tlakovú fľašu nelikvidujte. Prázdne plynové tlakové fľaše vyzbiera dodávateľ.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo INOmax obsahuje**

Liečivo INOmaxu je oxid dusnatý 800 ppm mól/mól.

2-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 307 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

10-litrová plynová tlaková fľaša naplnená na tlak 155 bar abs. uvoľní 1 535 l plynu s tlakom 1 bar pri 15 °C.

Ďalšia zložka je dusík.

### **Ako vyzerá INOmax a obsah balenia**

#### **Inhalačný plyn**

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym výstupným pripojením a štandardným ventilom s ručným ovládaním.

2-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a štandardným kolieskom ventilu.

10-litrová plynová tlaková fľaša (identifikácia – vrchná časť modrozelená, telo fľaše biele) plnená pod tlakom 155 barov, vybavená pretlakovým ventilom z nehrdzavejúcej ocele (zvyškový tlak) so špeciálnym pripájacím vývodom a zariadením INOmeter so štandardným kolieskom ventilu. INOmax je dostupný v 2-litrových a 10-litrových hliníkových plynových tlakových fľašiach.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

#### *Držiteľ rozhodnutia o registrácii*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

#### *Výrobca*

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AS Linde Gas  
Valukoja 8  
EE - 11415 Tallinn  
Tel: +372 650 4500  
linde.ee@linde.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Linde France - Activité médicale - Linde  
Healthcare  
Z.I. Limay-Porcheville

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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

3 avenue Ozanne  
F - 78440 Porcheville  
Tél:+33 810 421 000  
infotherapies@linde.com

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

Tel: + 351 218 310 420  
linde.portugal@linde.com

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu/>.