

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

INOmax 400 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

dušikov oksid (NO) 400 ppm mol/mol

2-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

10-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INOmax je, skupaj s podporo dihanju in drugimi ustreznimi zdravilnimi učinkovinami, namenjeno:

- zdravljenju novorojenčkov, rojenih po vsaj 34 tednih nosečnosti, s hipoksično respiratorno odpovedjo, povezano s kliničnim ali ehokardiogramskim dokazom pljučne hipertenzije, z namenom izboljšanja oksigenacije in zmanjšanja potrebe po zunajtelesni membranski oksigenaciji;
- kot del zdravljenja pred- in pooperacijske pljučne hipertenzije, povezane s srčnim kirurškim posegom, pri odraslih ter novorojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, zato da se selektivno zniža pljučni arterijski tlak ter izboljšata delovanje desnega prekata in oksigenacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih (PPHN)

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzirati zdravnik z izkušnjami v intenzivni negi novorojenčkov. Predpisovanje naj bo omejeno na tiste enote za novorojenčke, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistema za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo INOmax se sme dovajati le, če ga predpiše neonatolog.

Zdravilo INOmax uporabljajte pri predihavanju novorojenčkov, ki potrebujejo podporo >24 ur. Zdravilo INOmax lahko uporabljate šele po optimizaciji podpore dihanju. To vključuje optimiziranje dihalnega volumna/tlaka in okrepitev pljuč (surfaktant, visokofrekvenčno predihavanje ter pozitivni in ekspiratorni tlak).

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami s kardiorakalno anestezijo in intenzivno nego. Predpisovanje mora biti omejeno na kardiorakalne enote, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo INOmax se lahko dovaja samo, če ga predpiše anesteziist ali zdravnik z intenzivne nege.

Odmerjanje

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih (PPHN)

Največji priporočeni odmerek zdravila INOmax je 20 ppm in tega odmerka ne smete prekoračiti. V ključnih kliničnih preizkušanjih so uporabili začetni odmerek 20 ppm. Začnite takoj ko je mogoče, in v 4 do 24 urah zdravljenja omejite odmerek na 5 ppm, pod pogojem, da je arterijska oksigenacija pri tem najnižjem odmerku ustrezna. Zdravljenje z vdihavanjem dušikovega oksida obdržite na 5 ppm dokler se oksigenacija novorojenčka ne izboljša tako, da je FiO_2 (delež vdihnjene kisika) $<0,60$.

Zdravljenje lahko traja do 96 ur, oziroma dokler obstoječa desaturacija s kisikom ni odpravljena in je novorojenček pripravljen na prekinitev zdravljenja z zdravilom INOmax. Trajanje zdravljenja je različno, vendar je običajno krajše od štirih dni. V primeru neodzivanja na vdihovanje dušikovega oksida glejte poglavje 4.4.

Prekinitev zdravljenja

Uporabo zdravila INOmax prekinite po znatnem zmanjšanju podpore dihanju oziroma po 96 urah zdravljenja. Ko ste se odločili prekiniti zdravljenje z vdihovanjem dušikovega oksida, za 30 minut do eno uro zmanjšajte odmerek na 1 ppm. Če se med uporabo zdravila INOmax v odmerku 1 ppm oksigenacija ne spremeni, povečajte FiO_2 za 10 %, prekinite uporabo zdravila INOmax in pri novorojenčku skrbno opazujte morebiten pojav znakov hipoksemije. Če se oksigenacija zniža za >20 %, morate znova uvesti zdravljenje z zdravilom INOmax v odmerku 5 ppm, o možnosti prekinitve zdravljenja pa znova premislite po 12 do 24 urah. Pri otrocih, pri katerih zdravljenja z zdravilom INOmax ne morete prekiniti po 4 dneh, opravite temeljit pregled za diagnosticiranje drugih obolenj.

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Zdravilo INOmax se lahko uporablja šele po optimizaciji konservativne podpore. V kliničnih preskušanjih se je zdravilo INOmax dajalo v kombinaciji z drugimi standardnimi režimi zdravljenja v predoperacijskem okolju, vključno z inotropnimi in vazoaktivnimi zdravili. Pri uporabi zdravila INOmax je treba skrbno spremljati hemodinamiko in oksigenacijo.

Novorojenčki, otroci in mladostniki, stari od 0 do 17 let

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 10 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 20 ppm, če uporabljeni odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če sta tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ustrezna.

Klinični podatki, ki podpirajo predlagani odmerek pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, so omejeni.

Odrasli

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 20 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 40 ppm, če uporabljeni odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če sta tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ustrezna.

Učinki inhaliranega dušikovega oksida so hitri, saj se znižanje tlaka v pljučni arteriji in izboljšanje oksigenacije pojavita v 5–20 minutah. Če odziv ni zadosten, se lahko odmerek titrira po najmanj 10 minutah.

Če se po 30 minutah poskusnega zdravljenja ne pojavijo nobeni koristni fiziološki učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje se začne kadarkoli med predoperacijskim delovnim potekom, da se zmanjša pljučni tlak. V kliničnih študijah se je zdravljenje pogosto začelo pred ločitvijo od srčno-pljučnega obkroga. Inhalacijski dušikov oksid se je v predoperacijskem okolju dajal do sedem dni, navadno pa čas zdravljenja traja od 24 do 48 ur.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom INOmax ter ventilatorsko in inotropno podporo je treba prekiniti takoj, ko se hemodinamika stabilizira. Prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom je treba opraviti po korakih. Odmerek je treba postopoma zmanjšati na 1 ppm v 30 minutah, pri čemer je treba skrbno spremljati sistemski in centralni tlak, potem pa sistem izklopiti.

Prekinitev je treba opraviti vsaj 12 ur po stabilizaciji bolnika z majhnim odmerkom zdravila INOmax.

Prehitra prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom pomeni tveganje za povratno povišanje tlaka v pljučni arteriji, kar posledično povzroči nestabilnost krvnega obtoka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila INOmax pri nedonošenčkih, rojenih po manj kot 34 tednih nosečnosti, še nista ugotovljeni. Podatke, ki so trenutno na voljo, boste našli v poglavju 5.1, vendar priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Za endotraheopulmonalno uporabo.

Dušikov oksid dovajamo bolnikom z mehanskim predihavanjem po razredčenju z mešanico kisika/zraka z uporabo odobrenega (z oznako CE) sistema za dovajanje dušikovega oksida. Med pripravo pred začetkom zdravljenja se prepričajte, da nastavitev naprave ustreza koncentraciji plina v jeklenki.

Sistem za dovajanje mora zagotavljati stalno koncentracijo vdihanega zdravila INOmax, ne glede na respirator. Z respiratorjem za novorojenčke s stalnim pretokom lahko to dosežete tako, da *low flow* zdravila INOmax potopite v inspiracijsko vejo napeljave respiratorja. Pri novorojenčku je predihavanje s prekinitvami pretoka lahko povezano z znatnimi dvigi koncentracije dušikovega oksida. Sistem za dovajanje dušikovega oksida za predihavanje s prekinitvami pretoka bi moral te dvige koncentracije dušikovega oksida ustrezno odpraviti.

Koncentracijo vdihanega zdravila INOmax morate v inspiracijski veji napeljave ob bolniku nenehno meriti. Na istem mestu merite tudi koncentracijo dušikovega dioksida (NO₂) in FiO₂ z uporabo umerjenih in odobrenih (z oznako CE) nadzornih naprav. Zaradi bolnikove varnosti poskrbite za ustrezne alarme za zdravilo INOmax (± 2 ppm predpisanega odmerka), NO₂ (1 ppm) in FiO₂ ($\pm 0,05$). Tlak v jeklenki z zdravilom INOmax mora biti prikazan, da jo lahko pravočasno zamenjate brez prekinitve zdravljenja. Vedno imejte pri roki nadomestne jeklenke, da bi zagotovili pravočasno zamenjavo. Zdravljenje z zdravilom INOmax mora biti pri posegih, kot so sukcija, prevoz bolnika in oživljanje, mogoče tudi z ročnim predihavanjem.

Zaradi morebitne okvare sistema ali prekinitve električnega toka morate imeti na voljo nadomestno napajanje z baterijo in nadomestni sistem za dovajanje dušikovega oksida. Napajanje nadzornih naprav mora biti neodvisno od delovanja naprave za dovajanje.

Zgornja meja izpostavljenosti (srednja izpostavljenost) dušikovemu oksidu za osebje, ki jo določa delavska zakonodaja v večini držav, je 25 ppm v 8 urah (30 mg/m³) in ustrezna omejitev za NO₂ je 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Usposabljanje za uporabo

Ključni elementi, ki jih je treba zajeti pri usposabljanju zdravstvenega osebja, so opisani v nadaljevanju.

Pravilna namestitvev in priključitev

- Priključitev na jeklenko in na napeljavo respiratorja za dihanje.

Delovanje

- Postopek preverjanja pred uporabo (niz korakov, potrebnih tik pred začetkom uporabe pri vsakem bolniku, da se prepričate, ali sistem deluje pravilno in je očiščen NO₂)
- Nastavitev naprave za dovajanje pravilne koncentracije dušikovega oksida
- Nastavljanje nadzornih naprav za alarmne signale pri visokih in nizkih koncentracijah NO, NO₂ in O₂
- Uporaba ročnega nadomestnega sistema za dovajanje
- Postopki pravilne menjave jeklenk in čiščenja sistema
- Alarmi za odpravljanje napak
- Umerjanje nadzornih naprav za NO, NO₂ in O₂
- Mesečno preverjanje delovanja sistema

Nadzor nastajanja methemoglobina (MetHb)

Znano je, da je aktivnost methemoglobin-reduktaze pri novorojenčkih in dojenčkih manjša kot pri odraslih. Koncentracijo methemoglobina morate meriti eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax z uporabo analizatorja, ki zanesljivo razločuje med fetalnim hemoglobinom in methemoglobinom. Če je koncentracija methemoglobina >2,5 %, zmanjšajte odmerek zdravila INOmax, poleg tega pa razmislite o uporabi reductentov, kot je metilen modro. Čeprav se koncentracija methemoglobina po nizki začetni vrednosti redko znatno poveča, iz previdnosti ponovite merjenje methemoglobina vsak dan ali vsaka dva dneva.

Pri odraslih, pri katerih se bo opravil srčni kirurški poseg, je treba eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax izmeriti raven methemoglobina. Če se frakcija methemoglobina poviša na raven, ki lahko ogrozi zadostno dovajanje kisika, je treba odmerek zdravila INOmax zmanjšati ter razmisliti o uporabi zdravil za zniževanje methemoglobina, kot je metilen modro.

Nadzor nastajanja dušikovega dioksida (NO₂)

Tik pred začetkom uporabe pri vsakem bolniku morate opraviti pravilen postopek, s katerim sistem očistite NO₂. Koncentracija NO₂ mora biti čim nižja in vedno <0,5 ppm. Če je koncentracija NO₂ >0,5 ppm, je treba oceniti motnje v delovanju sistema, ponovno umeriti analizator NO₂ ter po možnosti znižati koncentracijo zdravila INOmax in/ali FiO₂. Če pride do nepričakovane spremembe v koncentraciji zdravila INOmax, je treba oceniti motnje v delovanju sistema in ponovno umeriti analizator.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri novorojenčkih, za katere je znano, da so odvisni od obvoda krvi z desne na levo ali izrazitega obvoda krvi z leve na desno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nezadosten odziv

Če ocenite, da je klinični odziv po 4-6 urah po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax neustrezen, upoštevajte naslednje.

Pri bolnikih, ki bodo premeščeni v drugo bolnišnico, zagotovite možnost dovajanja dušikovega oksida med prevozom, da preprečite poslabšanje zdravstvenega stanja ob nenadni prekinitvi dovajanja zdravila INOmax. V primeru stalnega slabšanja ali izostanka izboljšanja glede na trenutne okoliščine pretehtajte možnost uporabe rešilnega sistema, kot je ECMO (zunajtelesna membranska oksigenacija).

Posebne skupine bolnikov

V kliničnih raziskavah niso dokazali učinkovitosti vdihovanja dušikovega oksida pri bolnikih s prirojeno diafragmalno hernijo.

V primeru obvoda krvnega obtoka z leve na desno lahko zdravljenje z vdihovanjem dušikovega oksida poslabša srčno insuficienco. Vzrok je neželena pljučna vazodilatacija, ki jo povzroča vdihneni

dušikov oksid, kar lahko pripelje do nadaljnega povečanja že obstoječe pljučne hiperperfuzije in posledično morda do miokardnega infarkta sprednje ali zadnje stene. Zato je pred uporabo dušikovega oksida priporočljivo opraviti kateterizacijo pljučne arterije ali ehokardiografsko preiskavo osrednje hemodinamike. Pri bolnikih s kompleksno srčno okvaro, pri kateri je visok tlak v pljučni arteriji pomemben za vzdrževanje cirkulacije, je treba inhalacijski dušikov oksid uporabljati previdno.

Inhalacijski dušikov oksid je prav tako treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem levega prekata in povišanim zagozditvenim tlakom v pljučnih kapilarah (PCWP), saj so lahko izpostavljeni tveganju razvoja srčne odpovedi (npr. pljučnega edema).

Prekinitev zdravljenja

Odmerka zdravila INOmax ne smete nenadno prekiniti, ker bi se lahko povečal tlak v pljučni arteriji (PAP – »pulmonary artery pressure«) in/ali poslabšala oksigenacija krvi (PaO₂). Poslabšanje oksigenacije in povišanje PAP se lahko pojavita tudi pri novorojenčkih, pri katerih ni očitnega odziva na zdravilo INOmax. Pri prekinitvi vdihovanja dušikovega oksida morate biti previdni. Pri bolnikih, ki bodo zaradi dodatnega zdravljenja premeščeni v druge ustanove in ki morajo še naprej vdihovati dušikov oksid, poskrbite, da bodo med prevozom imeli neprekinjeno dovajanje dušikovega oksida. Zdravniki morajo ob bolniških posteljah imeti dostop do nadomestnega sistema za dovajanje dušikovega oksida.

Nastajanje methemoglobina

Velik delež vdihnjene dušikovega oksida se absorbira sistemsko. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v krvni obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat. Koncentracijo methemoglobina v krvi morate nadzorovati (glejte poglavje 4.2).

Nastajanje NO₂

V zmeseh plinov, ki vsebujejo dušikov oksid in O₂, se hitro tvori NO₂. Dušikov oksid lahko na ta način povzroči vnetja in poškodbe dihalnih poti. Če koncentracija dušikovega dioksida preseže 0,5 ppm, morate zmanjšati odmerek dušikovega oksida.

Učinek na krvne ploščice

Poskusi na živalih so pokazali, da dušikov oksid lahko vpliva na hemostazo in podaljša krvavitve. Podatki pri odraslih ljudeh so si nasprotujoči, pri randomiziranih nadzorovanih kliničnih preizkušanjih na novorojenčkih s hipoksično respiratorno odpovedjo, rojenih v roku ali blizu roka, pa ni bilo povečanja zapletov pri krvavitvah.

Kadar se zdravilo INOmax več kot 24 ur daje bolnikom s funkcionalnimi ali kvantitavnimi anomalijami krvnih ploščic, nizkim koagulacijskim faktorjem ali bolnikom, ki se zdravijo z antikoagulantami, se priporoča redno spremljanje hemostaze in merjenje časa krvavitve.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Na osnovi razpoložljivih podatkov ne moremo izključiti klinično značilnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo pri zdravljenju hipoksične respiratorne odpovedi. Zdravilo INOmax v kombinaciji s snovmi, ki so donorji dušikovega oksida, vključno z natrijevim nitroprusidom in nitroglicerinom, lahko povzroči dodatno tveganje za razvoj methemoglobinemije. Zdravilo INOmax so varno uporabljali skupaj s tolazolinom, dopaminom, dobutaminom, steroidi, surfaktantom in pri visokofrekvenčnem predihavanju.

Kombinirane uporabe z drugimi vazodilatatorji (npr. sildenafil) niso preučevali obsežno. Razpoložljivi podatki kažejo na dodatne učinke na centralno cirkulacijo, tlak v pljučni arteriji in delovanje desnega prekata. Kombinacije dušikovega oksida in drugih vazodilatatorjev, ki delujejo na sisteme cGMP ali cAMP, je treba uporabljati previdno.

Pri sočasni uporabi dušikovega oksida in snovi, za katere je znano, da povečajo koncentracije methemoglobina (npr. alkilni nitrati in sulfonamidi), obstaja povečano tveganje za tvorbo methemoglobina. Torej morate med zdravljenjem z vdihavanjem dušikovega oksida previdno uporabljati snovi, za katere je znano, da povečajo koncentracije methemoglobina. Prilokain, dan bodisi v peroralni, parenteralni ali topikalni obliki, lahko povzroči methemoglobinemijo. Potrebna je previdnost pri dajanju zdravila INOmax hkrati z zdravili, ki vsebujejo prilokain.

V prisotnosti kisika dušikov oksid hitro oksidira v snovi, ki so toksične za epitel bronhijev in alveolo-kapilarne membrane. Večinoma nastaja dušikov dioksid (NO₂), ki lahko povzroči vnetje in poškodbe dihalnih poti. Podatki iz raziskav na živalih kažejo tudi povečano dovzetnost za okužbe dihalnih poti pri izpostavljenosti majhnim količinam NO₂. Med zdravljenjem z dušikovim oksidom v odmerku do 20 ppm mora biti koncentracija NO₂ <0,5 ppm. Če koncentracija NO₂ kadarkoli preseže 1 ppm, nemudoma zmanjšajte odmerek dušikovega oksida. Informacije o nadzoru koncentracije NO₂ boste našli v poglavju 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi dušikovega oksida pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ni znano, ali se dušikov oksid izloča v materino mleko.

Zdravilo INOmax se ne sme uporabljati v obdobju nosečnosti ali dojenja.

Študij o vplivu na plodnost niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nenadna prekinitvev zdravljenja z vdihovanjem dušikovega oksida lahko povzroči povratno reakcijo, zmanjšanje oksigenacije, povečanje centralnega tlaka in posledično zmanjšanje sistemskega krvnega tlaka. Povratna reakcija je najpogostejši neželeni učinek, povezan s klinično uporabo zdravila INOmax. Povratna reakcija lahko nastopi na začetku zdravljenja ali kasneje med zdravljenjem.

V eni od kliničnih študij (NINOS) je bila pri skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravilo, podobna incidenca in intenzivnost intrakranialnih krvavitev, krvavitev 4. stopnje, periventrikularne levkomalacije, možganske kapi, epileptičnih napadov, ki so zahtevali zdravljenje s protikonvulzivnimi zdravili, pljučnih krvavitev in krvavitev v prebavilih.

Razpredelnica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila INOmax v preskušanju CINRGI pri 212 novorojenčkah ali v obdobju trženja pri novorojenčkih (starih <1 mesec). Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija ^a	-	methemoglobinemija ^a	-	-	-
Srčne bolezni	-	-	-	-	-	bradikardija ^b (po

						nenadni prekinitev zdravljenja)
Žilne bolezni	-	hipotenzija ^{a, b, d}	-	-	-	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	atelektaza ^a	-	-	-	hipoksija ^{b, d} dispneja ^c neugodje v prsnem košu ^c suho grlo ^c
Bolezni živčevja	-	-	-	-	-	glavobol ^c omotica ^c

a. Ugotovljeni v kliničnem preskušanju

b. Ugotovljeni v obdobju trženja

c. Ugotovljeni v obdobju trženja, poročali zdravstveni delavci po nenamerni izpostavitvi.

d: Podatki iz nadzora varnosti po prihodu zdravila na trg (PMSS-Post Marketing Safety Surveillance), učinki povezani z akutno odtegnitvijo zdravila in/ali napakami v sistemu za dovajanje zdravila. Po nenadni prekinitvi zdravljenja z vdihavanjem dušikovega oksida so opisali hitre povratne («rebound») reakcije kot sta povečana pljučna vazokonstrikcija in hipoksija, ki so povzročile kardiovaskularni kolaps.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z vdihavanjem dušikovega oksida lahko povzroči povišanje ravni methemoglobina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila INOmax se kaže s povečanjem methemoglobina in NO₂. Povečanje NO₂ lahko povzroči akutne poškodbe pljuč. Povečanje methemoglobina zmanjša sposobnost krvnega obtoka za prenašanje kisika. V kliničnih študijah so koncentracije NO₂ >3 ppm ali koncentracije methemoglobina >7 % zdravili z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom INOmax.

Methemoglobinemijo, ki je ne odpravi zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja, lahko glede na klinično stanje zdravimo z intravenskim odmerjanjem vitamina C, intravenskim odmerjanjem metilen modrega ali s transfuzijo krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni dihal. Oznaka ATC: R07AX01.

Dušikov oksid je spojina, ki jo proizvajajo mnoge celice v telesu. Sprošča gladke mišice v žilah tako, da se veže na hemsko komponento citosolne gvanilat-ciklaze. Pri tem aktivira gvanilat-ciklazo in poveča znotrajcelične koncentracije cikličnega gvanozin-3',5'-monofosfata, kar pripelje do vazodilatacije. Dušikov oksid pri vdihavanju povzroča selektivno pljučno vazodilatacijo.

Videti je, da zdravilo INOmax povečuje parcialni tlak kisika v arterijah (PaO₂) tako, da razširi pljučne žile v bolj ventiliranih delih pljuč in tako preusmeri krvni pretok iz predelov pljuč z nizkim razmerjem ventilacija/perfuzija proti predelom z normalnim razmerjem.

Kronična pulmonarna hipertenzija novorojenčka (PPHN – »*pulmonary hypertension of the newborn*«) se pojavlja kot primarna razvojna okvara ali kot posledica drugih bolezni, kot so mekonijski aspiracijski sindrom (MAS), pljučnica, sepsa, sindrom dihalne stiske pri novorojenčkih, prirojena diafragmalna hernija (CDH – »*congenital diaphragmatic hernia*«) in pljučna hipoplazija. Pri teh boleznih je pljučni vaskularni upor (PVR – »*pulmonary vascular resistance*«) visok, kar povzroča hipoksemijo kot posledico obkoda krvi z desne na levo stran skozi *ductus arteriosus* in *foramen ovale* bolnika. Pri novorojenčkih s PPHN lahko zdravilo INOmax izboljša oksigenacijo (na kar kaže značilno povečanje PaO₂).

Učinkovitost zdravila INOmax so raziskovali pri novorojenčkih s hipoksično respiratorno odpovedjo kot posledico različnih etiologij, ki so se rodili v roku ali blizu roka.

V preizkusu NINOS so naključno razdelili 235 novorojenčkov s hipoksično respiratorno odpovedjo tako, da so prejeli 100 % O₂ z dušikovim oksidom (n = 114) ali brez njega (n = 121). Večina je prejela začetni odmerek 20 ppm, ki so ga zniževali, kolikor je bilo mogoče, z mediano trajanja izpostavitve 40 ur. Namen tega dvojno slepega, randomiziranega, s placebo nadzorovanega preizkusa je bil določiti, ali vdihani dušikov oksid zniža smrtnost in/ali potrebo po zdravljenju z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO – »*extracorporeal membrane oxygenation*«). Pri novorojenčkih, ki se niso polno odzivali pri vrednosti 20 ppm, so ocenili odzivnost pri 80 ppm dušikovega oksida ali kontrolnega plina. Kombinirana incidenca smrti in/ali začetka zdravljenja z ECMO (vnaprej določen primarni rezultat) je pokazala značilno prednost pri skupini, ki so jo zdravili z dušikovim oksidom (46 % proti 64 %, p = 0,006). Podatki so pokazali tudi pomanjkanje dodatnega učinka pri višjih odmerkih dušikovega oksida. Pogostnost neželenih učinkov je bila v obeh skupinah podobna. Pregledi pri starosti 18-24 mesecev so pokazali podobnosti v oceni duševnega, motoričnega, avdiološkega in nevrološkega stanja pri obeh skupinah.

V preskušanju CINRGI so naključno razdelili 186 novorojenčkov s hipoksično respiratorno odpovedjo in brez pljučne hipoplazije, rojenih v roku ali blizu roka, tako da so prejeli bodisi zdravilo INOmax (n = 97) ali dušik v plinasti obliki (placebo; n = 89) v začetnem odmerku 20 ppm, ki so ga zmanjševali do 5 ppm v 4 do 24 urah z mediano trajanja izpostavitve 44 ur. Vnaprej določeni primarni rezultat je bil začetek zdravljenja z ECMO. V skupini, ki je prejela zdravilo INOmax, je ECMO potrebovalo značilno manjše število novorojenčkov kot v kontrolni skupini (31 % proti 57 %, p < 0,001). Skupina, ki je prejela zdravilo INOmax, je imela značilno izboljšano oksigenacijo, ki so jo izmerili kot PaO₂, OI (kisikov indeks) in alveolo-arterijski gradient (p < 0,001 za vse parametre). Od 97 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom INOmax, so 2 (2 %) izključili iz študije zaradi koncentracij methemoglobina >4 %. Pogostnost in število neželenih učinkov sta bila v obeh skupinah podobna.

Pri bolnikih, pri katerih opravljajo srčni kirurški poseg, so pogosto opazili povišanje tlaka v pljučni arteriji zaradi pljučne vazokonstrikcije. Pokazali so, da inhalacijski dušikov oksid selektivno zmanjša rezistenco pljučnih žil in zniža povišan tlak v pljučni arteriji. To lahko poveča iztisni delež desnega prekata. Ti učinki izboljšajo cirkulacijo krvi in oksigenacijo v pljučni cirkulaciji.

V preskušanju INOT27 so 795 nedonošenčkov (gestacijska starost < 29 tednov) s hipoksično odpovedjo dihal naključno razporedili v skupini, ki sta prejela zdravilo INOmax (n = 395) v odmerku 5 ppm oziroma dušik (placebo n = 400) v prvih 24 urah življenja in ki so se zdravili od 7 do 21 dni. Primarni rezultat kombiniranih končnih točk za učinkovitost glede smrti ali BPD po 36 tednih gestacijske starosti med skupinama ni bil pomembno drugačen, celo s prilagoditvijo za gestacijsko starost kot kovariato (p = 0,40) ali telesno maso kot kovariato (p = 0,41). Skupna pojavnost intraventrikularne krvavitve je bila 28,9-odstotna (114) pri skupini, ki so jo zdravili z iNO, v primerjavi z 22,9-odstotno (91) pri kontrolnih novorojenčkih. Skupno število smrti pri 36. tednu je bilo nekoliko večje v skupini, ki je prejela iNO: 53/395 (13,4 %), v primerjavi s kontrolno skupino 42/397 (10,6 %). Preskušanje INOT25, ki je preučevalo učinke iNO pri hipoksičnih nedonošenčkih, ni pokazalo izboljšanja glede živih novorojenčkov brez BPD. V tej študiji niso opazili razlike v incidenci

intraventricularne krvavitve ali smrti. Študija BALLR1, ki je prav tako ocenjevala učinke iNO pri nedonošenčkih, vendar se je iNO uvedel po 7 dnevih v odmerku 20 ppm, je ugotovila pomembno povečano število živih novorojenčkov brez BPD v 36. in 121. gestacijskem tednu (45 % v primerjavi s 95 (35,4 %) $p < 0,028$). V tej študiji niso opazili nobenih znakov povečanja neželenih učinkov.

Dušikov oksid kemično reagira s kisikom in tvori dušikov dioksid.

Molekula dušikovega oksida ima en neparni elektron in je zato zelo reaktivna. Dušikov oksid v tkivih lahko s superoksidom (O_2) tvori peroksnitrit, nestabilno spojino, ki lahko z nadaljnjimi reakcijami oksidacije in redukcije povzroči poškodbe tkiv. Poleg tega ima dušikov oksid afiniteto do metaloproteinov in lahko reagira tudi s skupinami -SH v beljakovinah ter tvori nitrozilne spojine. Klinična pomembnost kemične reaktivnosti dušikovega oksida v tkivih ni znana. Študije so pokazale, da ima dušikov oksid farmakodinamične učinke na pljuča že pri tako nizkih koncentracijah v dihalih, kot je 1 ppm.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom INOmax pri vseh podskupinah pediatričnih bolnikov s persistentno pljučno hipertenzijo in drugimi pljučnimi srčnimi boleznimi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko dušikovega oksida so raziskovali pri odraslih. Dušikov oksid se po vdihavanju absorbira sistemsko. Večina ga prehaja skozi pljučne kapilare, kjer se veže na hemoglobin, ki je od 60 % do 100 % nasičen s kisikom. Pri tej ravni nasičenosti s kisikom se dušikov oksid veže predvsem na oksihemoglobin ter tvori methemoglobin in nitrat. Pri nizki nasičenosti s kisikom se dušikov oksid lahko veže z deoksihemoglobinom in prehodno tvori nitrozilhemoglobin, ki se po izpostavitvi kisiku pretvori v dušikove okside in methemoglobin. V pljučih se dušikov oksid lahko veže s kisikom in vodo ter tvori dušikov dioksid in nitrit. Dušikov dioksid in nitrit reagirata z oksihemoglobinom, pri čemer nastaneta methemoglobin in nitrat. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v krvni obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat.

Stanje methemoglobina pri novorojenčkih z respiratorno odpovedjo so raziskovali kot funkcijo časa in izpostavljenosti koncentracijam dušikovega oksida. Koncentracije methemoglobina narastejo v prvih 8 urah izpostavitve dušikovemu oksidu. V skupini s placebom ter v skupinah, ki so prejemale 5 ppm in 20 ppm zdravila INOmax, so se povprečne koncentracije methemoglobina obdržale pod 1 % . V skupini, ki je prejemale 80 ppm zdravila INOmax, so dosegle približno 5 %. Koncentracije methemoglobina so bile >7 % le pri bolnikih, ki so prejemale 80 ppm, in sicer pri 35 % bolnikov v skupini. Povprečen čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije methemoglobina pri teh 13 bolnikih, je bil 10 ± 9 (SD) ur (mediana, 8 ur); en bolnik pa ni presegel 7 % do 40 ur.

Kot prevladujoči presnovek dušikovega oksida, ki se izloča v urinu, so določili nitrat, ki ustreza >70 % odmerka vdihanega dušikovega oksida. Ledvice očistijo nitrat iz plazme pri hitrosti, podobni hitrosti glomerulne filtracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v nekliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je zadostno presegla največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže majhen pomen za klinično uporabo.

Akutna toksičnost je povezana z anoksijo, kar povzroča povišane ravni methemoglobina.

Dušikov oksid je genotoksičen v nekaterih testnih sistemih. Pri podganah, ki so največ dve leti po 20 h/dan dobivale inhalacijske odmerke, manjše ali enake priporočenemu (20 ppm), ni bilo dokazov o karcinogenem učinku. Izpostavljenosti večjim odmerkom niso raziskali.

Opravili niso nobenih študij toksičnosti za razmnoževanje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

V prisotnosti kisika iz NO hitro nastaja NO₂ (glejte poglavje 4.5).

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte v zaprtih, dobro prezračenih prostorih ali na prostem, v prezračenih lopah, kjer bodo zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

Shranjevanje v lekarnah

Jeklenke shranjujte v zračnih, čistih in zaklenjenih prostorih, namenjenih le shranjevanju plinov za medicinske namene. Znotraj tega prostora morate dodeliti ločene prostore, namenjene le shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje v medicinskih oddelkih

Jeklenko morate namestiti v prostor, opremljen z ustreznimi materiali, ki omogočajo, da je jeklenka postavljena pokončno.

Prevoz jeklenk

Jeklenke morate prevažati z ustrežno opremo, da bi jih zaščitili pred nevarnostjo padcev in udarcev. Med premeščanjem bolnikov, ki prejemajo zdravilo INOmax, znotraj bolnišnice ali med bolnišnicami morajo biti jeklenke trdno nameščene v pokončen položaj, da bi preprečili padce ali neprimerno spremembo dovajanja. Posebej morate biti pozorni na pritrjevanje regulatorja tlaka, da bi preprečili morebitne okvare.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranja:

2-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlačnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

2-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlačnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

10-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlačnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev

jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

10-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo/ravnanje z zdravilom INOmax

Ko priklapljate jeklenko INOmax na sistem za dovajanje, se vedno prepričajte, da koncentracija v jeklenki ustreza tisti, na katero je nastavljen sistem.

Da bi se izognili vsem nezgodam, morate dosledno upoštevati naslednja navodila.

- pred uporabo preverite, ali je oprema v dobrem stanju
- jeklenke morajo biti pritrjene, da preprečite padce
- ob uporabi mora biti ventil do konca odprt, vendar ga ne odpirajte na silo
- okvarjenega ventila ne uporabljajte in ne popravljajte. Vrnite ga distributerju/proizvajalcu.
- jeklenke ne uporabljajte, če ventil ni zaščiten z zaporko ali plaščem
- uporabljajte specifično povezavo s 30-milimetrskim navojem za uporabo v medicinske namene, skladnim s standardom ISO 5145, in regulator tlaka, ki dopušča tlak vsaj do 150 % največjega obratovalnega tlaka jeklenke (155 bar)
- pred vsako uporabo regulator tlaka očistite z mešanico dušika in dušikovega oksida, da bi preprečili vdihovanje dušikovega dioksida
- regulatorja tlaka ne smete privijati s kleščami, da ne zdrobite tesnila

Vsa oprema, ki jo uporabljate pri dovajanju dušikovega oksida, vključno s priključki, cevmi in napeljavo, mora biti izdelana iz materialov, združljivih s tem plinom. S stališča rjavenja lahko sistem za dovajanje razdelimo na dva dela: 1) Od ventila jeklenke do vlažilca (suhi plin) in 2) Od vlažilca do izhoda (vlažni plin, ki lahko vsebuje NO₂). Preizkusi so pokazali, da suhe mešanice dušikovega oksida lahko uporabljamo z večino materialov. Vendar prisotnost dušikovega dioksida in vlage tvori agresivno ozračje. Od kovinskih materialov se priporoča samo nerjaveče jeklo. Med preizkušene polimere, ki jih lahko uporabimo pri sistemih za dovajanje dušikovega oksida, spadata polietilen (PE) in polipropilen (PP). Ne uporabljajte butilne gume, poliamida in poliuretana. S čistim dušikovim oksidom in drugimi jedkimi plini so pogosto uporabljali politrifluorokloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer in politetrafluoretilen. Imeli so jih za tako inertne, da preizkušanje ni bilo potrebno.

Namestitev sistema cevi za dušikov oksid iz skladišča za jeklenke, fiksne omrežja in terminalnih enot je prepovedana.

Navadno odvečnega plina ni treba odvajati, vendar je treba upoštevati kakovost zraka v delovnem okolju, koncentracije sledov NO ali NO₂/NO_x pa ne smejo preseči predpisanih nacionalnih omejitev za poklicno izpostavljenost. Nenamerna izpostavitve bolnišničnega osebja zdravilu INOmax je bila povezana z neželenimi dogodki (glejte poglavje 4.8).

Jeklenk, opremljenih s standardnim ročnim kolesom ventila, ni mogoče uporabljati s sistemom za dovajanje INOmax DSIR.

Navodila za odstranjevanje jeklenke

Ko je jeklenka prazna, se ne sme zavreči. Prazne jeklenke mora prevzeti dobavitelj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. 08. 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 01. 06. 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

INOmax 800 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

dušikov oksid (NO) 800 ppm mol/mol

2-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

10-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INOmax je, skupaj s podporo dihanju in drugimi ustreznimi zdravilnimi učinkovinami, namenjeno:

- zdravljenju novorojenčkov, rojenih po vsaj 34 tednih nosečnosti, s hipoksično respiratorno odpovedjo, povezano s kliničnim ali ehokardiogramskim dokazom pljučne hipertenzije, z namenom izboljšanja oksigenacije in zmanjšanja potrebe po zunajtelesni membranski oksigenaciji;
- kot del zdravljenja pred- in pooperacijske pljučne hipertenzije, povezane s srčnim kirurškim posegom, pri odraslih ter novorojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, zato da se selektivno zniža pljučni arterijski tlak ter izboljšata delovanje desnega prekata in oksigenacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih (PPHN)

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzirati zdravnik z izkušnjami v intenzivni negi novorojenčkov. Predpisovanje naj bo omejeno na tiste enote za novorojenčke, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistema za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo INOmax se sme dovajati le, če ga predpiše neonatolog.

Zdravilo INOmax uporabljajte pri predihavanju novorojenčkov, ki potrebujejo podporo >24 ur. Zdravilo INOmax lahko uporabljate šele po optimizaciji podpore dihanju. To vključuje optimiziranje dihalnega volumna/tlaka in okrepitev pljuč (surfaktant, visokofrekvenčno predihavanje ter pozitivni in ekspiratorni tlak).

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Predpisovanje dušikovega oksida mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami s kardiorakalno anestezijo in intenzivno nego. Predpisovanje mora biti omejeno na kardiorakalne enote, ki so ustrezno usposobljene za uporabo sistemov za dovajanje dušikovega oksida. Zdravilo INOmax se lahko dovaja samo, če ga predpiše anesteziist ali zdravnik z intenzivne nege.

Odmerjanje

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih (PPHN)

Največji priporočeni odmerek zdravila INOmax je 20 ppm in tega odmerka ne smete prekoračiti. V ključnih kliničnih preizkušanjih so uporabili začetni odmerek 20 ppm. Začnite takoj ko je mogoče, in v 4 do 24 urah zdravljenja omejite odmerek na 5 ppm, pod pogojem, da je arterijska oksigenacija pri tem najnižjem odmerku ustrezna. Zdravljenje z vdihavanjem dušikovega oksida obdržite na 5 ppm dokler se oksigenacija novorojenčka ne izboljša tako, da je FiO_2 (delež vdihnjene kisika) $<0,60$.

Zdravljenje lahko traja do 96 ur, oziroma dokler obstoječa desaturacija s kisikom ni odpravljena in je novorojenček pripravljen na prekinitev zdravljenja z zdravilom INOmax. Trajanje zdravljenja je različno, vendar je običajno krajše od štirih dni. V primeru neodzivanja na vdihovanje dušikovega oksida glejte poglavje 4.4.

Prekinitev zdravljenja

Uporabo zdravila INOmax prekinite po znatnem zmanjšanju podpore dihanju oziroma po 96 urah zdravljenja. Ko ste se odločili prekiniti zdravljenje z vdihovanjem dušikovega oksida, za 30 minut do eno uro zmanjšajte odmerek na 1 ppm. Če se med uporabo zdravila INOmax v odmerku 1 ppm oksigenacija ne spremeni, povečajte FiO_2 za 10 %, prekinite uporabo zdravila INOmax in pri novorojenčku skrbno opazujte morebiten pojav znakov hipoksemije. Če se oksigenacija zniža za >20 %, morate znova uvesti zdravljenje z zdravilom INOmax v odmerku 5 ppm, o možnosti prekinitve zdravljenja pa znova premislite po 12 do 24 urah. Pri otrocih, pri katerih zdravljenja z zdravilom INOmax ne morete prekiniti po 4 dneh, opravite temeljit pregled za diagnosticiranje drugih obolenj.

Pljučna hipertenzija, povezana s srčnim kirurškim posegom

Zdravilo INOmax se lahko uporablja šele po optimizaciji konservativne podpore. V kliničnih preskušanjih se je zdravilo INOmax dajalo v kombinaciji z drugimi standardnimi režimi zdravljenja v predoperacijskem okolju, vključno z inotropnimi in vazoaktivnimi zdravili. Pri uporabi zdravila INOmax je treba skrbno spremljati hemodinamiko in oksigenacijo.

Novorojenčki, otroci in mladostniki, stari od 0 do 17 let

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 10 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 20 ppm, če uporabljeni odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če sta tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ustrezna.

Klinični podatki, ki podpirajo predlagani odmerek pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, so omejeni.

Odrasli

Začetni odmerek inhalacijskega dušikovega oksida je 20 ppm (delcev na milijon) vdihanega plina. Odmerek se lahko poveča do 40 ppm, če uporabljeni odmerek nima zadostnih kliničnih učinkov. Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga zmanjšati do 5 ppm, če sta tlak v pljučni arteriji in sistemska arterijska oksigenacija pri tem odmerku ustrezna.

Učinki inhaliranega dušikovega oksida so hitri, saj se znižanje tlaka v pljučni arteriji in izboljšanje oksigenacije pojavita v 5–20 minutah. Če odziv ni zadosten, se lahko odmerek titrira po najmanj 10 minutah.

Če se po 30 minutah poskusnega zdravljenja ne pojavijo nobeni koristni fiziološki učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje se začne kadarkoli med predoperacijskim delovnim potekom, da se zmanjša pljučni tlak. V kliničnih študijah se je zdravljenje pogosto začelo pred ločitvijo od srčno-pljučnega obkroga. Inhalacijski dušikov oksid se je v predoperacijskem okolju dajal do sedem dni, navadno pa čas zdravljenja traja od 24 do 48 ur.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom INOmax ter ventilatorsko in inotropno podporo je treba prekiniti takoj, ko se hemodinamika stabilizira. Prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom je treba opraviti po korakih. Odmerek je treba postopoma zmanjšati na 1 ppm v 30 minutah, pri čemer je treba skrbno spremljati sistemski in centralni tlak, potem pa sistem izklopiti.

Prekinitev je treba opraviti vsaj 12 ur po stabilizaciji bolnika z majhnim odmerkom zdravila INOmax.

Prehitra prekinitev zdravljenja z inhalacijskim dušikovim oksidom pomeni tveganje za povratno povišanje tlaka v pljučni arteriji, kar posledično povzroči nestabilnost krvnega obtoka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila INOmax pri nedonošenčkih, rojenih po manj kot 34 tednih nosečnosti, še nista ugotovljeni. Podatke, ki so trenutno na voljo, boste našli v poglavju 5.1, vendar priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Za endotraheopulmonalno uporabo.

Dušikov oksid dovajamo bolnikom z mehanskim predihavanjem po razredčenju z mešanico kisika/zraka z uporabo odobrenega (z oznako CE) sistema za dovajanje dušikovega oksida. Med pripravo pred začetkom zdravljenja se prepričajte, da nastavitev naprave ustreza koncentraciji plina v jeklenki.

Sistem za dovajanje mora zagotavljati stalno koncentracijo vdihanega zdravila INOmax, ne glede na respirator. Z respiratorjem za novorojenčke s stalnim pretokom lahko to dosežete tako, da *low flow* zdravila INOmax potopite v inspiracijsko vejo napeljave respiratorja. Predihavanje s prekinitvami pretoka pri novorojenčku je lahko povezano z znatnimi dvigi koncentracije dušikovega oksida. Sistem za dovajanje dušikovega oksida za predihavanje s prekinitvami pretoka bi moral te dvige koncentracije dušikovega oksida ustrezno odpraviti.

Koncentracijo vdihanega zdravila INOmax morate v inspiracijski veji napeljave ob bolniku nenehno meriti. Na istem mestu merite tudi koncentracijo dušikovega dioksida (NO₂) in FiO₂ z uporabo umerjenih in odobrenih (z oznako CE) nadzornih naprav. Zaradi bolnikove varnosti poskrbite za ustrezne alarme za zdravilo INOmax (± 2 ppm predpisanega odmerka), NO₂ (1 ppm) in FiO₂ ($\pm 0,05$). Tlak v jeklenki z zdravilom INOmax mora biti prikazan, da jo lahko pravočasno zamenjate brez prekinitve zdravljenja. Vedno imejte pri roki nadomestne jeklenke, da bi zagotovili pravočasno zamenjavo. Zdravljenje z zdravilom INOmax mora biti pri posegih, kot so sukcija, prevoz bolnika in oživljanje, mogoče tudi z ročnim predihavanjem.

Zaradi morebitne okvare sistema ali prekinitve električnega toka morate imeti na voljo nadomestno napajanje z baterijo in nadomestni sistem za dovajanje dušikovega oksida. Napajanje nadzornih naprav mora biti neodvisno od delovanja naprave za dovajanje.

Zgornja meja izpostavljenosti (srednja izpostavljenost) dušikovemu oksidu za osebje, ki jo določa delavska zakonodaja v večini držav, je 25 ppm v 8 urah (30 mg/m³) in ustrezna omejitev za NO₂ je 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Usposabljanje za uporabo

Ključni elementi, ki jih je treba zajeti pri usposabljanju zdravstvenega osebja, so opisani v nadaljevanju.

Pravilna namestitev in priključitev

- Priključitev na jeklenko in na napeljavo respiratorja za dihanje.

Delovanje

- Postopek preverjanja pred uporabo (niz korakov, potrebnih tik pred začetkom uporabe pri vsakem bolniku, da se prepričate, ali sistem deluje pravilno in je očiščen NO₂)
- Nastavitev naprave za dovajanje pravilne koncentracije dušikovega oksida
- Nastavljanje nadzornih naprav za alarmne signale pri visokih in nizkih koncentracijah NO, NO₂ in O₂
- Uporaba ročnega nadomestnega sistema za dovajanje
- Postopki pravilne menjave jeklenk in čiščenja sistema
- Alarmi za odpravljanje napak
- Umerjanje nadzornih naprav za NO, NO₂ in O₂
- Mesečno preverjanje delovanja sistema

Nadzor nastajanja methemoglobina (MetHb)

Znano je, da je aktivnost methemoglobin-reduktaze pri novorojenčkih in dojenčkih manjša kot pri odraslih. Koncentracijo methemoglobina morate meriti eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax z uporabo analizatorja, ki zanesljivo razločuje med fetalnim hemoglobinom in methemoglobinom. Če je koncentracija methemoglobina >2,5 %, zmanjšajte odmerek zdravila INOmax, poleg tega pa razmislite o uporabi reducentov, kot je metilen modro. Čeprav se koncentracija methemoglobina po nizki začetni vrednosti redko znatno poveča, iz previdnosti ponovite merjenje methemoglobina vsak dan ali vsaka dva dneva.

Pri odraslih, pri katerih se bo opravil srčni kirurški poseg, je treba eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax izmeriti raven methemoglobina. Če se frakcija methemoglobina poviša na raven, ki lahko ogrozi zadostno dovajanje kisika, je treba odmerek zdravila INOmax zmanjšati ter razmisliti o uporabi zdravil za zniževanje methemoglobina, kot je metilen modro.

Nadzor nastajanja dušikovega dioksida (NO₂)

Tik pred začetkom uporabe pri vsakem bolniku morate opraviti pravilen postopek, s katerim sistem očistite NO₂. Koncentracija NO₂ mora biti čim nižja in vedno <0,5 ppm. Če je koncentracija NO₂ >0,5 ppm, je treba oceniti motnje v delovanju sistema, ponovno umeriti analizator NO₂ ter po možnosti znižati koncentracijo zdravila INOmax in/ali FiO₂. Če pride do nepričakovane spremembe v koncentraciji zdravila INOmax, je treba oceniti motnje v delovanju sistema in ponovno umeriti analizator.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri novorojenčkih, za katere je znano, da so odvisni od obvoda krvi z desne na levo ali izrazitega obvoda krvi z leve na desno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nezadosten odziv

Če ocenite, da je klinični odziv po 4-6 urah po začetku zdravljenja z zdravilom INOmax neustrezen, upoštevajte naslednje.

Pri bolnikih, ki bodo premeščeni v drugo bolnišnico, zagotovite možnost dovajanja dušikovega oksida med prevozom, da preprečite poslabšanje zdravstvenega stanja ob nenadni prekinitvi dovajanja zdravila INOmax. V primeru stalnega slabšanja ali izostanka izboljšanja glede na trenutne okoliščine pretehtajte možnost uporabe rešilnega sistema, kot je ECMO (zunajtelesna membranska oksigenacija).

Posebne skupine bolnikov

V kliničnih raziskavah niso dokazali učinkovitosti vdihovanja dušikovega oksida pri bolnikih s prirojeno diafragmalno hernijo.

V primeru obvoda krvnega obtoka z leve na desno lahko zdravljenje z vdihovanjem dušikovega oksida poslabša srčno insuficienco. Vzrok je neželena pljučna vazodilatacija, ki jo povzroča vdihneni

dušikov oksid, kar lahko pripelje do nadaljnega povečanja že obstoječe pljučne hiperperfuzije in posledično morda do miokardnega infarkta sprednje ali zadnje stene. Zato je pred uporabo dušikovega oksida priporočljivo opraviti kateterizacijo pljučne arterije ali ehokardiografsko preiskavo osrednje hemodinamike. Pri bolnikih s kompleksno srčno okvaro, pri kateri je visok tlak v pljučni arteriji pomemben za vzdrževanje cirkulacije, je treba inhalacijski dušikov oksid uporabljati previdno.

Inhalacijski dušikov oksid je prav tako treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem levega prekata in povišanim zagozditvenim tlakom v pljučnih kapilarah (PCWP), saj so lahko izpostavljeni tveganju razvoja srčne odpovedi (npr. pljučnega edema).

Prekinitev zdravljenja

Odmerka zdravila INOmax ne smete nenadno prekiniti, ker bi se lahko povečal tlak v pljučni arteriji (PAP – »pulmonary artery pressure«) in/ali poslabšala oksigenacija krvi (PaO₂). Poslabšanje oksigenacije in povišanje PAP se lahko pojavita tudi pri novorojenčkih, pri katerih ni očitnega odziva na zdravilo INOmax. Pri prekinitvi vdihovanja dušikovega oksida morate biti previdni. Pri bolnikih, ki bodo zaradi dodatnega zdravljenja premeščeni v druge ustanove in ki morajo še naprej vdihovati dušikov oksid, poskrbite, da bodo med prevozom imeli neprekinjeno dovajanje dušikovega oksida. Zdravniki morajo ob bolniških posteljah imeti dostop do nadomestnega sistema za dovajanje dušikovega oksida.

Nastajanje methemoglobina

Velik delež vdihnjene dušikovega oksida se absorbira sistemsko. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v krvni obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat. Koncentracijo methemoglobina v krvi morate nadzorovati (glejte poglavje 4.2).

Nastajanje NO₂

V zmeseh plinov, ki vsebujejo dušikov oksid in O₂, se hitro tvori NO₂. Dušikov oksid lahko na ta način povzroči vnetja in poškodbe dihalnih poti. Če koncentracija dušikovega dioksida preseže 0,5 ppm, morate zmanjšati odmere dušikovega oksida.

Učinek na krvne ploščice

Poskusi na živalih so pokazali, da dušikov oksid lahko vpliva na hemostazo in podaljša krvavitve. Podatki pri odraslih ljudeh so si nasprotujoči, pri randomiziranih nadzorovanih kliničnih preizkušanjih na novorojenčkih s hipoksično respiratorno odpovedjo, rojenih v roku ali blizu roka, pa ni bilo povečanja zapletov pri krvavitvah.

Kadar se zdravilo INOmax več kot 24 ur daje bolnikom s funkcionalnimi ali kvantitavnimi anomalijami krvnih ploščic, nizkim koagulacijskim faktorjem ali bolnikom, ki se zdravijo z antikoagulantmi, se priporoča redno spremljanje hemostaze in merjenje časa krvavitve.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Na osnovi razpoložljivih podatkov ne moremo izključiti klinično značilnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo pri zdravljenju hipoksične respiratorne odpovedi. Zdravilo INOmax v kombinaciji s snovmi, ki so donorji dušikovega oksida, vključno z natrijevim nitroprusidom in nitroglicerinom, lahko povzroči dodatno tveganje za razvoj methemoglobinemije. Zdravilo INOmax so varno uporabljali skupaj s tolazolonom, dopaminom, dobutaminom, steroidi, surfaktantom in pri visokofrekvenčnem predihavanju.

Kombinirane uporabe z drugimi vazodilatatorji (npr. sildenafil) niso preučevali obsežno. Razpoložljivi podatki kažejo na dodatne učinke na centralno cirkulacijo, tlak v pljučni arteriji in delovanje desnega prekata. Kombinacije dušikovega oksida in drugih vazodilatatorjev, ki delujejo na sisteme cGMP ali cAMP, je treba uporabljati previdno.

Pri sočasni uporabi dušikovega oksida in snovi, za katere je znano, da povečajo koncentracije methemoglobina (npr. alkilni nitrati in sulfonamidi), obstaja povečano tveganje za tvorbo

methemoglobina. Torej morate med zdravljenjem z vdihavanjem dušikovega oksida previdno uporabljati snovi, za katere je znano, da povečajo koncentracije methemoglobina. Prilokain, dan bodisi v peroralni, parenteralni ali topikalni obliki, lahko povzroči methemoglobinemijo. Potrebna je previdnost pri dajanju zdravila INOmax hkrati z zdravili, ki vsebujejo prilokain.

V prisotnosti kisika dušikov oksid hitro oksidira v snovi, ki so toksične za epitel bronhijev in alveolo-kapilarne membrane. Večinoma nastaja dušikov dioksid (NO₂), ki lahko povzroči vnetje in poškodbe dihalnih poti. Podatki iz raziskav na živalih kažejo tudi povečano dovzetnost za okužbe dihalnih poti pri izpostavljenosti majhnim količinam NO₂. Med zdravljenjem z dušikovim oksidom v odmerku do 20 ppm mora biti koncentracija NO₂ <0,5 ppm. Če koncentracija NO₂ kadarkoli preseže 1 ppm, nemudoma zmanjšajte odmerek dušikovega oksida. Informacije o nadzoru koncentracije NO₂ boste našli v poglavju 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi dušikovega oksida pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ni znano, ali se dušikov oksid izloča v materino mleko.

Zdravilo INOmax se ne sme uporabljati v obdobju nosečnosti ali dojenja.

Študij o vplivu na plodnost niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nenadna prekinitev zdravljenja z vdihovanjem dušikovega oksida lahko povzroči povratno reakcijo, zmanjšanje oksigenacije, povečanje centralnega tlaka in posledično zmanjšanje sistemskega krvnega tlaka. Povratna reakcija je najpogostejši neželeni učinek, povezan s klinično uporabo zdravila INOmax. Povratna reakcija lahko nastopi na začetku zdravljenja ali kasneje med zdravljenjem.

V eni od kliničnih študij (NINOS) je bila pri skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravilo, podobna incidenca in intenzivnost intrakranialnih krvavitev, krvavitev 4. stopnje, periventrikularne levkomalacije, možganske kapi, epileptičnih napadov, ki so zahtevali zdravljenje s protikonvulzivnimi zdravili, pljučnih krvavitev in krvavitev v prebavilih.

Razpredelnica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila INOmax v preskušanju CINRGI pri 212 novorojenčkih ali v obdobju trženja pri novorojenčkih (starih <1 mesec). Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija ^a	-	methemoglobinemija ^a	-	-	-
Srčne bolezni	-	-	-	-	-	bradikardija ^b (po nenadni prekinitvi zdravljenja)

Žilne bolezni	-	hipotenzija ^{a, b, d}	-	-	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	atelektaza ^a	-	-	-	hipoksija ^{b, d} dispneja ^c neugodje v prsnem košu ^c suho grlo ^c
Bolezni živčevja	-	-	-	-	-	glavobol ^c omotica ^c

a. Ugotovljeni v kliničnem preskušanju

b. Ugotovljeni v obdobju trženja

c. Ugotovljeni v obdobju trženja, poročali zdravstveni delavci po nenamerni izpostavitvi.

d: Podatki iz nadzora varnosti po prihodu zdravila na trg (PMSS-Post Marketing Safety Surveillance), učinki povezani z akutno odtegnitvijo zdravila in/ali napakami v sistemu za dovajanje zdravila. Po nenadni prekinitvi zdravljenja z vdihavanjem dušikovega oksida so opisali hitre povratne («rebound») reakcije kot sta povečana pljučna vazokonstrikcija in hipoksija, ki so povzročile kardiovaskularni kolaps.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravljenje z vdihavanjem dušikovega oksida lahko povzroči povišanje ravni methemoglobina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila INOmax se kaže s povečanjem methemoglobina in NO₂. Povečanje NO₂ lahko povzroči akutne poškodbe pljuč. Povečanje methemoglobina zmanjša sposobnost krvnega obtoka za prenašanje kisika. V kliničnih študijah so koncentracije NO₂ >3 ppm ali koncentracije methemoglobina >7 % zdravili z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom INOmax.

Methemoglobinemijo, ki je ne odpravi zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja, lahko glede na klinično stanje zdravimo z intravenskim odmerjanjem vitamina C, intravenskim odmerjanjem metilen modrega ali s transfuzijo krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni dihal. Oznaka ATC: R07AX01.

Dušikov oksid je spojina, ki jo proizvajajo mnoge celice v telesu. Sprošča gladke mišice v žilah tako, da se veže na hemska komponento citosolne gvanilat-ciklaze. Pri tem aktivira gvanilat-ciklazo in poveča znotrajcelične koncentracije cikličnega gvanozin-3',5'-monofosfata, kar pripelje do vazodilatacije. Dušikov oksid pri vdihavanju povzroča selektivno pljučno vazodilatacijo.

Videti je, da zdravilo INOmax povečuje parcialni tlak kisika v arterijah (PaO₂) tako, da razširi pljučne žile v bolj ventiliranih delih pljuč in tako preusmeri krvni pretok iz predelov pljuč z nizkim razmerjem ventilacija/perfuzija proti predelom z normalnim razmerjem.

Kronična pulmonarna hipertenzija novorojenčka (PPHN – »*pulmonary hypertension of the newborn*«) se pojavlja kot primarna razvojna okvara ali kot posledica drugih bolezni, kot so mekonijski aspiracijski sindrom (MAS), pljučnica, sepsa, sindrom dihalne stiske pri novorojenčkih, prirojena diafragmalna hernija (CDH – »*congenital diaphragmatic hernia*«) in pljučna hipoplazija. Pri teh boleznih je pljučni vaskularni upor (PVR – »*pulmonary vascular resistance*«) visok, kar povzroča hipoksemijo kot posledico obvida krvi z desne na levo stran skozi *ductus arteriosus* in *foramen ovale* bolnika. Pri novorojenčkih s PPHN lahko zdravilo INOmax izboljša oksigenacijo (na kar kaže značilno povečanje PaO₂).

Učinkovitost zdravila INOmax so raziskovali pri novorojenčkih s hipoksično respiratorno odpovedjo kot posledico različnih etiologij, ki so se rodili v roku ali blizu roka.

V preizkusu NINOS so naključno razdelili 235 novorojenčkov s hipoksično respiratorno odpovedjo tako, da so prejeli 100 % O₂ z dušikovim oksidom (n = 114) ali brez njega (n = 121). Večina je prejela začetni odmerek 20 ppm, ki so ga zniževali, kolikor je bilo mogoče, z mediano trajanja izpostavitve 40 ur. Namen tega dvojno slepega, randomiziranega, s placebom nadzorovanega preizkusa je bil določiti, ali vdihani dušikov oksid zniža smrtnost in/ali potrebo po zdravljenju z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO – »*extracorporeal membrane oxygenation*«). Pri novorojenčkih, ki se niso polno odzivali pri vrednosti 20 ppm, so ocenili odzivnost pri 80 ppm dušikovega oksida ali kontrolnega plina. Kombinirana incidenca smrti in/ali začetka zdravljenja z ECMO (vnaprej določen primarni rezultat) je pokazala značilno prednost pri skupini, ki so jo zdravili z dušikovim oksidom (46 % proti 64 %, p = 0,006). Podatki so pokazali tudi pomanjkanje dodatnega učinka pri višjih odmerkih dušikovega oksida. Pogostnost neželenih učinkov je bila v obeh skupinah podobna. Pregledi pri starosti 18-24 mesecev so pokazali podobnosti v oceni duševnega, motoričnega, avdiološkega in nevrološkega stanja pri obeh skupinah.

V preskušanju CINRGI so naključno razdelili 186 novorojenčkov s hipoksično respiratorno odpovedjo in brez pljučne hipoplazije, rojenih v roku ali blizu roka, tako da so prejeli bodisi zdravilo INOmax (n = 97) ali dušik v plinasti obliki (placebo; n = 89) v začetnem odmerku 20 ppm, ki so ga zmanjševali do 5 ppm v 4 do 24 urah z mediano trajanja izpostavitve 44 ur. Vnaprej določeni primarni rezultat je bil začetek zdravljenja z ECMO. V skupini, ki je prejela zdravilo INOmax, je ECMO potrebovalo značilno manjše število novorojenčkov kot v kontrolni skupini (31 % proti 57 %, p < 0,001). Skupina, ki je prejela zdravilo INOmax, je imela značilno izboljšano oksigenacijo, ki so jo izmerili kot PaO₂, OI (kisikov indeks) in alveolo-arterijski gradient (p < 0,001 za vse parametre). Od 97 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom INOmax, so 2 (2 %) izključili iz študije zaradi koncentracij methemoglobina >4 %. Pogostnost in število neželenih učinkov sta bila v obeh skupinah podobna.

Pri bolnikih, pri katerih opravljajo srčni kirurški poseg, so pogosto opazili povišanje tlaka v pljučni arteriji zaradi pljučne vazokonstrikcije. Pokazali so, da inhalacijski dušikov oksid selektivno zmanjša rezistenco pljučnih žil in zniža povišan tlak v pljučni arteriji. To lahko poveča iztisni delež desnega prekata. Ti učinki izboljšajo cirkulacijo krvi in oksigenacijo v pljučni cirkulaciji.

V preskušanju INOT27 so 795 nedonošenčkov (gestacijska starost < 29 tednov) s hipoksično odpovedjo dihal naključno razporedili v skupini, ki sta prejeli zdravilo INOmax (n = 395) v odmerku 5 ppm oziroma dušik (placebo n = 400) v prvih 24 urah življenja in ki so se zdravili od 7 do 21 dni. Primarni rezultat kombiniranih končnih točk za učinkovitost glede smrti ali BPD po 36 tednih gestacijske starosti med skupinama ni bil pomembno drugačen, celo s prilagoditvijo za gestacijsko starost kot kovariato (p = 0,40) ali telesno maso kot kovariato (p = 0,41). Skupna pojavnost intraventrikularne krvavitve je bila 28,9-odstotna (114) pri skupini, ki so jo zdravili z iNO, v primerjavi z 22,9-odstotno (91) pri kontrolnih novorojenčkih. Skupno število smrti pri 36. tednu je bilo nekoliko večje v skupini, ki je prejela iNO: 53/395 (13,4 %), v primerjavi s kontrolno skupino 42/397 (10,6 %). Preskušanje INOT25, ki je preučevalo učinke iNO pri hipoksičnih nedonošenčkih, ni pokazalo izboljšanja glede živih novorojenčkov brez BPD. V tej študiji niso opazili razlike v incidenci intraventrikularne krvavitve ali smrti. Študija BALLR1, ki je prav tako ocenjevala učinke iNO pri nedonošenčkih, vendar se je iNO uvedel po 7 dneh v odmerku 20 ppm, je ugotovila pomembno povečano število živih novorojenčkov brez BPD v 36. in 121. gestacijskem tednu (45 % v primerjavi s 95 (35,4 %) p < 0,028). V tej študiji niso opazili nobenih znakov povečanja neželenih učinkov.

Dušikov oksid kemično reagira s kisikom in tvori dušikov dioksid.

Molekula dušikovega oksida ima en neparni elektron in je zato zelo reaktivna. Dušikov oksid v tkivih lahko s superoksidom (O_2) tvori peroksinitrit, nestabilno spojino, ki lahko z nadaljnjimi reakcijami oksidacije in redukcije povzroči poškodbe tkiv. Poleg tega ima dušikov oksid afiniteto do metaloproteinov in lahko reagira tudi s skupinami -SH v beljakovinah ter tvori nitrozilne spojine. Klinična pomembnost kemične reaktivnosti dušikovega oksida v tkivih ni znana. Študije so pokazale, da ima dušikov oksid farmakodinamične učinke na pljuča že pri tako nizkih koncentracijah v dihalih, kot je 1 ppm.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom INOmax pri vseh podskupinah pediatričnih bolnikov s persistentno pljučno hipertenzijo in drugimi pljučnimi srčnimi boleznimi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko dušikovega oksida so raziskovali pri odraslih. Dušikov oksid se po vdihavanju absorbira sistemsko. Večina ga prehaja skozi pljučne kapilare, kjer se veže na hemoglobin, ki je od 60 % do 100 % nasičen s kisikom. Pri tej ravni nasičenosti s kisikom se dušikov oksid veže predvsem na oksihemoglobin ter tvori methemoglobin in nitrat. Pri nizki nasičenosti s kisikom se dušikov oksid lahko veže z deoksihemoglobinom in prehodno tvori nitrozilhemoglobin, ki se po izpostavitvi kisiku pretvori v dušikove okside in methemoglobin. V pljučih se dušikov oksid lahko veže s kisikom in vodo ter tvori dušikov dioksid in nitrit. Dušikov dioksid in nitrit reagirata z oksihemoglobinom, pri čemer nastaneta methemoglobin in nitrat. Končna produkta dušikovega oksida, ki vstopita v krvni obtok, sta večinoma methemoglobin in nitrat.

Stanje methemoglobina pri novorojenčkih z respiratorno odpovedjo so raziskovali kot funkcijo časa in izpostavljenosti koncentracijam dušikovega oksida. Koncentracije methemoglobina narastejo v prvih 8 urah izpostavitve dušikovemu oksidu. V skupini s placebom ter v skupinah, ki so prejemale 5 ppm in 20 ppm zdravila INOmax, so se povprečne koncentracije methemoglobina obdržale pod 1 %. V skupini, ki je prejemale 80 ppm zdravila INOmax, so dosegle približno 5 %. Koncentracije methemoglobina so bile >7 % le pri bolnikih, ki so prejemale 80 ppm, in sicer pri 35 % bolnikov v skupini. Povprečen čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije methemoglobina pri teh 13 bolnikih, je bil 10 ± 9 (SD) ur (mediana, 8 ur); en bolnik pa ni presegel 7 % do 40 ur.

Kot prevladujoči presnovek dušikovega oksida, ki se izloča v urinu, so določili nitrat, ki ustreza >70 % odmerka vdihanega dušikovega oksida. Ledvice očistijo nitrat iz plazme pri hitrosti, podobni hitrosti glomerulne filtracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v nekliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je zadostno presegla največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže majhen pomen za klinično uporabo.

Akutna toksičnost je povezana z anoksijo, kar povzroča povišane ravni methemoglobina.

Dušikov oksid je genotoksičen v nekaterih testnih sistemih. Pri podganah, ki so največ dve leti po 20 h/dan dobivale inhalacijske odmerke, manjše ali enake priporočenemu (20 ppm), ni bilo dokazov o karcinogenem učinku. Izpostavljenosti večjim odmerkom niso raziskali.

Opravili niso nobenih študij toksičnosti za razmnoževanje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

V prisotnosti kisika iz NO hitro nastaja NO₂ (glejte poglavje 4.5).

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte v zaprtih, dobro prezračenih prostorih ali na prostem, v prezračenih lopah, kjer bodo zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

Shranjevanje v lekarnah

Jeklenke shranjujte v zračnih, čistih in zaklenjenih prostorih, namenjenih le shranjevanju plinov za medicinske namene. Znotraj tega prostora morate dodeliti ločene prostore, namenjene le shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje v medicinskih oddelkih

Jeklenko morate namestiti v prostor, opremljen z ustreznimi materiali, ki omogočajo, da je jeklenka postavljena pokončno.

Prevoz jeklenk

Jeklenke morate prevažati z ustrezno opremo, da bi jih zaščitili pred nevarnostjo padcev in udarcev. Med premeščanjem bolnikov, ki prejemajo zdravilo INOmax, znotraj bolnišnice ali med bolnišnicami morajo biti jeklenke trdno nameščene v pokončen položaj, da bi preprečili padce ali neprimerno spremembo dovajanja. Posebej morate biti pozorni na pritrjevanje regulatorja tlaka, da bi preprečili morebitne okvare.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranja:

2-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

2-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

10-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev

jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

10-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo/ravnanje z zdravilom INOmax

Ko priklapljate jeklenko INOmax na sistem za dovajanje, se vedno prepričajte, da koncentracija v jeklenki ustreza tisti, na katero je nastavljen sistem.

Da bi se izognili vsem nezgodam, morate dosledno upoštevati naslednja navodila.

- pred uporabo preverite, ali je oprema v dobrem stanju
- jeklenke morajo biti pritrjene, da preprečite padce
- ob uporabi mora biti ventil do konca odprt, vendar ga ne odpirajte na silo
- okvarjenega ventila ne uporabljajte in ne popravljajte. Vrnite ga distributerju/proizvajalcu.
- jeklenke ne uporabljajte, če ventil ni zaščiten z zaporko ali plaščem
- uporabljajte specifično povezavo s 30-milimetrskim navojem za uporabo v medicinske namene, skladnim s standardom ISO 5145, in regulator tlaka, ki dopušča tlak vsaj do 150 % največjega obratovalnega tlaka jeklenke (155 bar)
- pred vsako uporabo regulator tlaka očistite z mešanico dušika in dušikovega oksida, da bi preprečili vdihovanje dušikovega dioksida
- regulatorja tlaka ne smete privijati s kleščami, da ne zdrobite tesnila

Vsa oprema, ki jo uporabljate pri dovajanju dušikovega oksida, vključno s priključki, cevmi in napeljavo, mora biti izdelana iz materialov, združljivih s tem plinom. S stališča rjavenja lahko sistem za dovajanje razdelimo na dva dela: 1) Od ventila jeklenke do vlažilca (suhi plin) in 2) Od vlažilca do izhoda (vlažni plin, ki lahko vsebuje NO₂). Preizkusi so pokazali, da suhe mešanice dušikovega oksida lahko uporabljamo z večino materialov. Vendar prisotnost dušikovega dioksida in vlage tvori agresivno ozračje. Od kovinskih materialov se priporoča samo nerjaveče jeklo. Med preizkušene polimere, ki jih lahko uporabimo pri sistemih za dovajanje dušikovega oksida, spadata polietilen (PE) in polipropilen (PP). Ne uporabljajte butilne gume, poliamida in poliuretana. S čistim dušikovim oksidom in drugimi jedkimi plini so pogosto uporabljali politrifluorokloroetilen, heksafluoropropen-viniliden kopolimer in politetrafluoretilen. Imeli so jih za tako inertne, da preizkušanje ni bilo potrebno.

Namestitev sistema cevi za dušikov oksid iz skladišča za jeklenke, fiksne omrežja in terminalnih enot je prepovedana.

Navadno odvečnega plina ni treba odvajati, vendar je treba upoštevati kakovost zraka v delovnem okolju, koncentracije sledov NO ali NO₂/NO_x pa ne smejo preseči predpisanih nacionalnih omejitev za poklicno izpostavljenost. Nenamerna izpostavitve bolnišničnega osebja zdravilu INOmax je bila povezana z neželenimi dogodki (glejte poglavje 4.8).

Jeklenk, opremljenih s standardnim ročnim kolesom ventila, ni mogoče uporabljati s sistemom za dovajanje INOmax DSIR.

Navodila za odstranjevanje jeklenke

Ko je jeklenka prazna, se ne sme zavreči. Prazne jeklenke mora prevzeti dobavitelj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB

Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. 08. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 01. 06. 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom naj pred uvedbo nove indikacije za zdravilo v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovori vsebino in obliko izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora zagotoviti, da ob uvedbi nove indikacije vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali in/ali predpisovali zdravilo INOmax v okviru zdravljenja pred- ali kooperativne pljučne hipertenzije pri odraslih in otrocih, povezane s srčnim kirurškim posegom, prejmejo izobraževalno gradivo.

Izobraževalni paket naj vsebuje naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila INOmax
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo naj vključuje informacije o naslednjih ključnih elementih:

- Tveganje povratnega učinka in previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pri prekinitvi zdravljenja.
- Tveganje nenadne prekinitve zdravljenja z zdravilom INOmax v primeru kritične odpovedi sistema za dovajanje in kako to preprečiti.
- Spremljanje ravni methemoglobina.
- Spremljanje nastajanja NO₂.
- Možno tveganje krvavitve in motenj hemostaze.
- Možno tveganja, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z drugimi vazodilatatorji, ki delujejo na cGMP ali cAMP.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

2-litraska jeklenka

1. IME ZDRAVILA

INOmax 400 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni
dušikov oksid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Dušikov oksid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dušik.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

medicinski plin, stisnjeni

2-litraska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

endotraheopulmonalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zagotovite, da pred uporabo zdravila pri otroku roditelj ali skrbnik prebere navodilo za uporabo in je seznanjen z indikacijami in opozorili v navodilu.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte pokončno v dobro prezračениh prostorih.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Uporabljenih jeklenk ne zavržite. Vse jeklenke morate vrniti dobavitelju, da jih bo odstranil.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/194/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

10-litraska jeklenka

1. IME ZDRAVILA

INOMax 400 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni
dušikov oksid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Dušikov oksid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dušik.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

medicinski plin, stisnjeni

10-litraska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

endotraheopulmonalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zagotovite, da pred uporabo zdravila pri otroku roditelj ali skrbnik prebere navodilo za uporabo in je seznanjen z indikacijami in opozorili v navodilu.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte pokončno v dobro prezračenih prostorih.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Uporabljenih jeklenk ne zavržite. Vse jeklenke morate vrniti dobavitelju, da jih bo odstranil.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/194/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

2-litraska jeklenka

1. IME ZDRAVILA

INOmax 800 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni
dušikov oksid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

dušikov oksid (NO) 800 ppm mol/mol

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dušik.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

medicinski plin, stisnjeni

2-litraska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

endotraheopulmonalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zagotovite, da pred uporabo zdravila pri otroku roditelj ali skrbnik prebere navodilo za uporabo in je seznanjen z indikacijami in opozorili v navodilu.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte pokončno v dobro prezračениh prostorih.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Uporabljenih jeklenk ne zavržite. Vse jeklenke morate vrniti dobavitelju, da jih bo odstranil.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/194/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

10-litrška jeklenka

1. IME ZDRAVILA

INOmax 800 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni
dušikov oksid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Dušikov oksid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dušik.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

medicinski plin, stisnjeni

10-litrška jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Endotraheopulmonalna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zagotovite, da pred uporabo zdravila pri otroku roditelj ali skrbnik prebere navodilo za uporabo in je seznanjen z indikacijami in opozorili v navodilu.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi posodami.

Jeklenke shranjujte pokončno v dobro prezračenih prostorih.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Uporabljenih jeklenk ne zavržite. Vse jeklenke morate vrniti dobavitelju, da jih bo odstranil.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/194/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

INOmax 400 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni dušikov oksid

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo INOmax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INOmax
3. Kako uporabljati zdravilo INOmax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INOmax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INOmax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INOmax vsebuje dušikov oksid, plin, ki se uporablja za zdravljenje:

- novorojenčkov s pljučno odpovedjo, povezano z visokim tlakom v pljučih, stanje, ki ga poznamo kot hipoksično respiratorno odpoved. Vdihavanje te mešanice plinov lahko izboljša pretok krvi skozi pljuča, kar pripomore k povečanju količine kisika, ki pride v dojenčkovo kri;
- novorojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 0 do 17 let, ter odraslih z visokim krvnim tlakom v pljučih, povezanim s srčnim kirurškim posegom. Ta mešanica plinov lahko izboljša delovanje srca in poveča pretok krvi v pljučih, kar lahko pripomore k povečanju količine kisika, ki pride v kri.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INOmax

Ne uporabljajte zdravila INOmax:

- če ste vi (kot bolnik) ali vaš otrok (kot bolnik) alergični (preobčutljivi) na dušikov oksid ali katero koli drugo sestavino zdravila INOmax. (Glejte poglavje 6. Dodatne informacije, ki vsebuje seznam vseh sestavin.);
- če so vam povedali, da imate vi (kot bolnik) ali vaš otrok (kot bolnik) nenormalno cirkulacijo v srcu.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila INOmax

Vdihavanje dušikovega oksida ne bo vedno učinkovito, zato boste vi ali vaš otrok morda potrebovali druge vrste zdravljenja.

Vdihavanje dušikovega oksida lahko vpliva na sposobnost krvi za prenašanje kisika. To bodo preverjali z vzorci krvi in, če bo to potrebno, bodo zmanjšali odmerek dušikovega oksida.

Dušikov oksid lahko reagira s kisikom, pri čemer nastane dušikov dioksid, ki lahko draži dihalne poti. Zdravnik, ki zdravi vas ali vašega otroka, bo spremljal ravni dušikovega dioksida in, če bodo te previsoke, ustrezno zmanjšal odmerek zdravila INOmax.

Vdihavanje dušikovega oksida ima lahko pri vas ali vašem otroku blag vpliv na krvne ploščice (komponente, ki pomagajo pri strjevanju krvi), zato morate biti pozorni na kakršnekoli znake krvavitve ali hematoma. Če vidite kakršnekoli znake ali simptome, ki so morda povezani s krvavitvami, morate o tem obvestiti zdravnika.

Pri novorojenčkih s prirojeno diafragmalno hernijo, malformacijo, pri kateri diafragma ni popolnoma razvita, niso dokumentirali nobenega učinka zdravljenja z vdihavanjem dušikovega oksida.

Pri novorojenčkih s posebnimi malformacijami srca, ki jih zdravniki imenujejo prirojene srčne napake, lahko vdihavanje dušikovega oksida povzroči poslabšanje krvnega obtoka.

Otroci

Zdravilo INOmax se ne sme uporabljati pri nedonošenčkih, mlajših od 34 tednov nosečnosti.

Druga zdravila in zdravilo INOmax

Zdravnik se bo odločil, kdaj naj vi ali vaš otrok prejmete zdravilo INOmax in druga zdravila, in bo pozorno spremljal zdravljenje.

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete ali ste pred kratkim jemali ali uporabljali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na sposobnost krvi za prenašanje kisika, vključno s prilokainom (lokalnim anestetikom, ki se uporablja za lajšanje bolečine pri manjših bolečih posegih, kot je šivanje, in manjših kirurških ali diagnostičnih postopkih) ali gliceriltrinitratom (za zdravljenje bolečin v prsih). Zdravnik bo preverjal, ali lahko kri prenaša dovolj kisika, kadar jemljete taka zdravila.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila INOmax se v obdobju nosečnosti in dojenja ne priporoča. Pred zdravljenjem z zdravilom INOmax povejte zdravniku, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pomembno.

Zdravilo INOmax vsebuje dušik.

3. Kako uporabljati zdravilo INOmax

Zdravnik bo določil pravilni odmerek zdravila INOmax in ga bo vam ali vašemu otroku v pljuča dovajal prek sistema, zasnovanega za dovajanje tega plina. Ta sistem za dovajanje bo zagotovil, da se dovaja pravilna količina dušikovega oksida, tako da razredči zdravilo INOmax s kisikom/mešanico zraka takoj pred uporabo pri vas ali vašemu otroku.

Za vašo varnost in varnost vašega otroka je sistem za dovajanje zdravila INOmax opremljen z napravami, ki nenehno merijo količino dušikovega oksida, kisika in dušikovega dioksida (kemične snovi, ki se tvori ob mešanju dušikovega oksida in kisika), ki se dovaja v pljuča.

Zdravnik se bo odločil, koliko časa boste vi ali vaš otrok zdravljeni z zdravilom INOmax.

INOmax se daje v odmerkih 10 do 20 ppm (največji odmerek je 20 ppm pri otrocih in 40 ppm pri odraslih) delcev na milijon vdihanega plina. Bolnik dobi najmanjši odmerek, ki je še učinkovit. Pri novorojenčkih z odpovedjo pljuč, povezano z visokim krvnim tlakom v pljučih, je običajno potrebno približno 4-dnevno zdravljenje. Otrokom in odraslim, ki imajo visok krvni tlak v pljučih, povezan s

kirurškim posegom na srcu, se zdravilo INOmax običajno daje 24–48 ur. Vendar lahko zdravljenje z zdravilom INOmax traja dlje.

Če ste vi ali vaš otrok prejeli večji odmerek zdravila INOmax, kot bi smeli

Vdihavanje dušikovega oksida lahko vpliva na sposobnost krvi za prenašanje kisika. To bodo preverjali z vzorci krvi in, če bo to potrebno, bodo zmanjšali odmerek zdravila INOmax. Poleg tega je sposobnost krvi za prenašanje kisika mogoče izboljšati z dajanjem zdravil, kot sta vitamin C in metilen modro, ter s transfuzijo krvi.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo INOmax

Zdravljenje z zdravilom INOmax se ne sme prekiniti nenadno. Znano je, da se pojavi nizek krvni tlak ali povratno povišanje tlaka v pljučih, če se zdravljenje z zdravilom INOmax prekine nenadno, ne da bi najprej postopoma zmanjšali odmerek.

Na koncu zdravljenja bo zdravnik količino zdravila INOmax, ki se bo dovajala vam ali vašemu otroku, počasi zmanjševal, da se bo obtok v pljučih lahko prilagodil kisiku/zraku brez zdravila INOmax. Zato bo pri vas ali vašem otroku odvajanje od zdravljenja z zdravilom INOmax morda trajalo dan ali dva.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik bo vas in vašega otroka podrobno pregleдал, da bi odkril vse neželene učinke.

Med neželenimi učinki, ki se zelo pogosto (*pri več kot 1 od 10 bolnikov*) pojavijo pri zdravljenju z zdravilom INOmax, so:

- majhno število trombocitov.

Neželeni učinki, ki se pogosto (*pri več kot 1 od 100 bolnikov*) pojavijo pri zdravljenju z zdravilom INOmax, so:

- nizek krvni tlak, pljuča brez zraka ali kolaps pljuč.

Neželeni učinki, ki se pojavijo občasno (*med 1 od 100 bolnikov in 1 od 1000 bolnikov*), so:

- povišana raven methemoglobina, kar zmanjša zmožnost prenosa kisika.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, vendar njihova pogostnost ni znana (*ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*), so:

- bradikardija (zmanjšan srčni utrip) ali nezadostna količina kisika v krvi (desaturacija kisika/hipoksemija), ki nastane ob nenadni prekinitvi zdravljenja;
- glavobol, omotica, suho grlo ali zasoplost po nenamerni izpostavljenosti dušikovemu oksidu v zraku okolja (npr. pri puščanju opreme ali jeklenke).

Če dobite glavobol, medtem ko ste v bližini svojega otroka, ki prejema zdravilo INOmax, morate o tem obvestiti osebo.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, tudi ko vi ali vaš otrok zapustite bolnišnico, obvestite otrokovega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INOmax

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo INOmax sme uporabljati oz. z njim ravnati samo bolnišnično osebje.

- Jeklenke INOmax je treba shranjevati varno, tako da ne morejo pasti in povzročiti škode.
- Zdravilo INOmax sme uporabljati in dajati bolnikom samo osebje, ki je posebej usposobljeno za uporabo tega zdravila in ravnanje z njim.

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi jeklenkami.

Shranjevanje nadzoruje strokovnjak v bolnišnici. Jeklenke shranjujte v dobro prezračenih prostorih ali v prezračenih lopah, kjer bodo zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

Shranjevanje v lekarnah

Jeklenke shranjujte v zračnih, čistih in zaklenjenih prostorih, namenjenih le shranjevanju plinov za medicinske namene. Znotraj tega prostora morate dodeliti ločene prostore, namenjene le shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje v medicinskih oddelkih

Jeklenko morate namestiti v prostor, opremljen z ustreznimi materiali, ki omogočajo, da je jeklenka postavljena pokončno.

Ko je jeklenka prazna, se ne sme zavreči. Prazne jeklenke mora prevzeti dobavitelj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INOmax

Zdravilna učinkovina v zdravilu INOmax je dušikov oksid 400 ppm mol/mol. 2-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C. 10-litrska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

Pomožna snov je dušik.

Izgled zdravila INOmax in vsebina pakiranja

medicinski plin, stisnjeni

2-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

2-litrska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev

jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

10-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

10-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

Zdravilo INOmax je na voljo v 2-litrskih in 10-litrskih aluminijastih jeklenkah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Linde Gas A/S

Malta

Linde Healthcare AB

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

INOmax 800 ppm mol/mol medicinski plin, stisnjeni dušikov oksid

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo INOmax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INOmax
3. Kako uporabljati zdravilo INOmax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INOmax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INOmax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INOmax vsebuje dušikov oksid, plin, ki se uporablja za zdravljenje:

- novorojenčkov s pljučno odpovedjo, povezano z visokim tlakom v pljučih, stanje, ki ga poznamo kot hipoksično respiratorno odpoved. Vdihavanje te mešanice plinov lahko izboljša pretok krvi skozi pljuča, kar pripomore k povečanju količine kisika, ki pride v dojenčkovo kri;
- novorojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 0 do 17 let, ter odraslih z visokim krvnim tlakom v pljučih, povezanim s srčnim kirurškim posegom. Ta mešanica plinov lahko izboljša delovanje srca in poveča pretok krvi v pljučih, kar lahko pripomore k povečanju količine kisika, ki pride v kri.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INOmax

Ne uporabljajte zdravila INOmax:

- če ste vi (kot bolnik) ali vaš otrok (kot bolnik) alergični (preobčutljivi) na dušikov oksid ali katero koli drugo sestavino zdravila INOmax. (Glejte poglavje 6. Dodatne informacije, ki vsebuje seznam vseh sestavin.);
- če so vam povedali, da imate vi (kot bolnik) ali vaš otrok (kot bolnik) nenormalno cirkulacijo v srcu.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila INOmax

Vdihavanje dušikovega oksida ne bo vedno učinkovito, zato boste vi ali vaš otrok morda potrebovali druge vrste zdravljenja.

Vdihavanje dušikovega oksida lahko vpliva na sposobnost krvi za prenašanje kisika. To bodo preverjali z vzorci krvi in, če bo to potrebno, bodo zmanjšali odmerek dušikovega oksida.

Dušikov oksid lahko reagira s kisikom, pri čemer nastane dušikov dioksid, ki lahko draži dihalne poti. Zdravnik, ki zdravi vas ali vašega otroka, bo spremljal ravni dušikovega dioksida in, če bodo te previsoke, ustrezno zmanjšal odmerek zdravila INOmax.

Vdihavanje dušikovega oksida ima lahko pri vas ali vašem otroku blag vpliv na krvne ploščice (komponente, ki pomagajo pri strjevanju krvi), zato morate biti pozorni na kakršnekoli znake

krvavitve ali hematoma. Če vidite kakršnekoli znake ali simptome, ki so morda povezani s krvavitvami, morate o tem obvestiti zdravnika.

Pri novorojenčkih s prirojeno diafragmalno hernijo, malformacijo, pri kateri diafragma ni popolnoma razvita, niso dokumentirali nobenega učinka zdravljenja z vdihavanjem dušikovega oksida.

Pri novorojenčkih s posebnimi malformacijami srca, ki jih zdravniki imenujejo prirojene srčne napake, lahko vdihavanje dušikovega oksida povzroči poslabšanje krvnega obtoka.

Otroci

Zdravilo INOmax se ne sme uporabljati pri nedonošenčkih, mlajših od 34 tednov nosečnosti.

Druga zdravila in zdravilo INOmax

Zdravnik se bo odločil, kdaj naj vi ali vaš otrok prejmete zdravilo INOmax in druga zdravila, in bo pozorno spremljal zdravljenje.

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete ali ste pred kratkim jemali ali uporabljali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na sposobnost krvi za prenašanje kisika, vključno s prilokainom (lokalnim anestetikom, ki se uporablja za lajšanje bolečine pri manjših bolečih posegih, kot je šivanje, in manjših kirurških ali diagnostičnih postopkih) ali gliceriltrinitratom (za zdravljenje bolečin v prsih). Zdravnik bo preverjal, ali lahko kri prenaša dovolj kisika, kadar jemljete taka zdravila.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila INOmax se v obdobju nosečnosti in dojenja ne priporoča. Pred zdravljenjem z zdravilom INOmax povejte zdravniku, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pomembno.

Zdravilo INOmax vsebuje dušik.

3. Kako uporabljati zdravilo INOmax

Zdravnik bo določil pravilni odmerek zdravila INOmax in ga bo vam ali vašemu otroku v pljuča dovajal prek sistema, zasnovanega za dovajanje tega plina. Ta sistem za dovajanje bo zagotovil, da se dovaja pravilna količina dušikovega oksida, tako da razredči zdravilo INOmax s kisikom/mešanico zraka takoj pred uporabo pri vas ali vašemu otroku.

Za vašo varnost in varnost vašega otroka je sistem za dovajanje zdravila INOmax opremljen z napravami, ki nenehno merijo količino dušikovega oksida, kisika in dušikovega dioksida (kemične snovi, ki se tvori ob mešanju dušikovega oksida in kisika), ki se dovaja v pljuča.

Zdravnik se bo odločil, koliko časa boste vi ali vaš otrok zdravljeni z zdravilom INOmax.

INOmax se daje v odmerkih 10 do 20 ppm (največji odmerek je 20 ppm pri otrocih in 40 ppm pri odraslih) delcev na milijon vdihanega plina. Bolnik dobi najmanjši odmerek, ki je še učinkovit. Pri novorojenčkih z odpovedjo pljuč, povezano z visokim krvnim tlakom v pljučih, je običajno potrebno približno 4-dnevno zdravljenje. Otrokom in odraslim, ki imajo visok krvni tlak v pljučih, povezan s kirurškim posegom na srcu, se zdravilo INOmax običajno daje 24–48 ur. Vendar lahko zdravljenje z zdravilom INOmax traja dlje.

Če ste vi ali vaš otrok prejeli večji odmerek zdravila INOmax, kot bi smeli

Vdihavanje dušikovega oksida lahko vpliva na sposobnost krvi za prenašanje kisika. To bodo preverjali z vzorci krvi in, če bo to potrebno, bodo zmanjšali odmerek zdravila INOmax. Poleg tega je sposobnost krvi za prenašanje kisika mogoče izboljšati z dajanjem zdravil, kot sta vitamin C in metilen modro, ter s transfuzijo krvi.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo INOmax

Zdravljenje z zdravilom INOmax se ne sme prekiniti nenadno. Znano je, da se pojavi nizek krvni tlak ali povratno povišanje tlaka v pljučih, če se zdravljenje z zdravilom INOmax prekine nenadno, ne da bi najprej postopoma manjšali odmerek.

Na koncu zdravljenja bo zdravnik količino zdravila INOmax, ki se bo dovajala vam ali vašemu otroku, počasi zmanjševal, da se bo obtok v pljučih lahko prilagodil kisiku/zraku brez zdravila INOmax. Zato bo pri vas ali vašem otroku odvajanje od zdravljenja z zdravilom INOmax morda trajalo dan ali dva.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik bo vas in vašega otroka podrobno pregledal, da bi odkril vse neželene učinke.

Med neželenimi učinki, ki se zelo pogosto (*pri več kot 1 od 10 bolnikov*) pojavijo pri zdravljenju z zdravilom INOmax, so:

- majhno število trombocitov.

Neželeni učinki, ki se pogosto (*pri več kot 1 od 100 bolnikov*) pojavijo pri zdravljenju z zdravilom INOmax, so:

- nizek krvni tlak, pljuča brez zraka ali kolaps pljuč;

Neželeni učinki, ki se pojavijo občasno (*med 1 od 100 bolnikov in 1 od 1000 bolnikov*), so:

- povišana raven methemoglobina, kar zmanjša zmožnost prenosa kisika.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, vendar njihova pogostnost ni znana (*ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*), so:

- bradikardija (zmanjšan srčni utrip) ali nezadostna količina kisika v krvi (desaturacija kisika/hipoksemija), ki nastane ob nenadni prekinitvi zdravljenja;
- glavobol, omotica, suho grlo ali zasoplost po nenamerni izpostavljenosti dušikovemu oksidu v zraku okolja (npr. pri puščanju opreme ali jeklenke)..

Če dobite glavobol, medtem ko ste v bližini svojega otroka, ki prejema zdravilo INOmax, morate o tem obvestiti osebo.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, tudi ko vi ali vaš otrok zapustite bolnišnico, obvestite otrokovega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INOmax

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo INOmax sme uporabljati oz. z njim ravnati samo bolnišnično osebje.

- Jeklenke INOmax je treba shranjevati varno, tako da ne morejo pasti in povzročiti škode.
- Zdravilo INOmax sme uporabljati in dajati bolnikom samo osebje, ki je posebej usposobljeno za uporabo tega zdravila in ravnanje z njim.

Upoštevati morate vse predpise o ravnanju s tlačnimi jeklenkami.

Shranjevanje nadzoruje strokovnjak v bolnišnici. Jeklenke shranjujte v dobro prezračenih prostorih ali v prezračenih lopah, kjer bodo zaščitene pred dežjem in neposredno sončno svetlobo.

Jeklenke zaščitite pred udarci, padci, oksidirajočimi in vnetljivimi materiali, vlago, viri toplote ali vžiga.

Shranjevanje v lekarnah

Jeklenke shranjujte v zračnih, čistih in zaklenjenih prostorih, namenjenih le shranjevanju plinov za medicinske namene. Znotraj tega prostora morate dodeliti ločene prostore, namenjene le shranjevanju jeklenk z dušikovim oksidom.

Shranjevanje v medicinskih oddelkih

Jeklenko morate namestiti v prostor, opremljen z ustreznimi materiali, ki omogočajo, da je jeklenka postavljena pokončno.

Ko je jeklenka prazna, se ne sme zavreči. Prazne jeklenke mora prevzeti dobavitelj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INOmax

Zdravilna učinkovina v zdravilu INOmax je dušikov oksid 800 ppm mol/mol. 2-litraska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 307 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C. 10-litraska jeklenka, napolnjena pri tlaku 155 bar, vsebuje 1535 litrov plina pri tlaku 1 bar in temperaturi 15 °C.

Pomožna snov je dušik.

Izgled zdravila INOmax in vsebina pakiranja

medicinski plin, stisnjeni

2-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

2-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlračnim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

10-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in standardnim ročnim kolesom ventila.

10-litraska aluminijasta jeklenka (prepoznate jo po zelenomodrem vratu in belem telesu), napolnjena pod tlakom 155 bar, opremljena z nadtlaknim ventilom (ki onemogoča nenamerno popolno izpraznitev jeklenke) iz nerjavečega jekla s specifičnim izhodnim priključkom in ročnim kolesom ventila z merilnikom INOmeter.

Zdravilo INOmax je na voljo v 2-litrskih in 10-litrskih aluminijastih jeklenkah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Švedska

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
DK - 2750 Ballerup
Tlf: + 45 70 104 103

Malta

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
S - 169 68 Solna
I-Isvezja

healthcare.dk@linde.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11

Tel: +46 8 7311000
healthcare.se@linde.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Linde Gaz România SRL
str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +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

IS - 110 Reykjavik
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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.