

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tlenek azotu (NO) 400 ppm mol/mol.

Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięcilitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny sprężony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy INOmax, razem ze wspomaganie oddychania i innymi odpowiednimi substancjami czynnymi, jest wskazany:

- w leczeniu noworodków urodzonych ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksyjną niewydolnością oddechową, związaną ze stwierdzonym klinicznie lub echokardiograficznie nadciśnieniem płucnym, i stosowany w celu poprawy utlenowania i zmniejszenia potrzeby zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej.
- jako część terapii okołoperacyjnego i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku 0-17 lat poddanych operacji serca w celu selektywnego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawienia czynności prawej komory serca oraz utlenowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN*)

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie intensywnej opieki medycznej udzielanej noworodkom. Stosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do oddziałów neonatologicznych, których personel posiada odpowiednie przeszkolenie w zakresie stosowania zestawów inhalacyjnych do tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie na podstawie zalecenia neonatologa.

Produkt leczniczy INOmax należy stosować u wentylowanych noworodków, u których przewiduje się wspomaganie oddychania przez okres >24 godzin. Produkt leczniczy INOmax należy stosować tylko wtedy, gdy zastosowano optymalne metody wspomagania oddechowego. Oznacza to optymalizację objętości oddechowej/ciśnienia oddechowego i upowietrznienia płuca (surfaktant, wentylacja z wysoką częstotliwością i dodatnie ciśnienie końcowo-oddechowe).

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie anestezjologii i intensywnej opieki medycznej po zabiegach

kardiotorakochirurgicznych. Zalecenie stosowania powinno zostać ograniczone do tych oddziałów kardiotorakochirurgii, które posiadają odpowiednie przeszkolenie w zakresie obsługi systemu podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza specjalisty anestezjologii lub intensywnej terapii.

Dawkowanie

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (PPHN)

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego INOmax wynosi 20 ppm i dawki tej nie należy przekraczać. W głównych badaniach klinicznych dawka początkowa wynosiła 20 ppm. Rozpoczynając możliwie jak najwcześniej, w ciągu pierwszych 4-24 godzin leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, że w przypadku zastosowania mniejszej dawki utlenowanie krwi tętniczej jest odpowiednie. Terapię tlenkiem azotu stosowanym wziewnie należy utrzymywać na poziomie 5 ppm, aż do uzyskania takiej poprawy utlenowania, że FiO_2 (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej) będzie $< 0,60$.

Leczenie można stosować przez 96 godzin lub do czasu, kiedy przyczyna powodująca niedotlenienie zostanie usunięta, a noworodek będzie gotowy do odstawienia leczenia produktu leczniczego INOmax. Czas trwania leczenia może być różny, ale zwykle trwa krócej niż 4 dni. W przypadku, gdy terapia tlenkiem azotu nie powiedzie się, patrz punkt 4.4.

Odstawianie leku

Odstawienie produktu leczniczego INOmax należy rozpocząć wówczas, gdy wsparcie oddechowe zostało znacząco zmniejszone lub po 96 godzinach leczenia. Po podjęciu decyzji o przerwaniu terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie, dawkę należy zmniejszyć do 1 ppm w ciągu 30 minut do 1 godziny. Jeśli utlenowanie nie zmienia się podczas stosowania produktu leczniczego INOmax w dawce 1 ppm, należy zwiększyć FiO_2 o 10%, przerwać podawanie produktu leczniczego INOmax i dokładnie obserwować, czy nie pojawią się objawy niedotlenienia. Jeżeli utlenowanie obniży się $> 20\%$, należy wznowić terapię produktem leczniczym INOmax w dawce 5 ppm, a przerwanie leczenia produktem leczniczym INOmax należy rozważyć ponownie po 12 - 24 godzinach. Noworodki, u których nie udaje się odstawić produktu leczniczego INOmax po czterech dniach, należy poddać dokładnym badaniom diagnostycznym w celu wykrycia innych schorzeń.

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie po zoptymalizowaniu leczenia konserwatywnego. W badaniach klinicznych produkt leczniczy INOmax podawano jako dodatek do standardowych schematów leczenia w warunkach okołoperacyjnych, w tym inotropowych i wazoaktywnych produktów leczniczych. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie ściśle obserwując hemodynamikę i oksygenację.

Noworodki, niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież w wieku 0-17 lat

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 10 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 20 ppm, jeśli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce.

Dane kliniczne uzasadniające sugerowaną dawkę w przedziale wiekowym wynoszącym 12-17 lat są ograniczone.

Dorośli

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 20 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 40 ppm, jeśli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce.

Działania wdychanego tlenu azotu są szybkie, zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawa oksygenacji są widoczne w ciągu 5-20 minut. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach.

Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli po 30-minutowej terapii próbnej nie zostaną zaobserwowane korzystne efekty fizjologiczne.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym momencie w okresie okołoperacyjnym w celu obniżenia ciśnienia płucnego. W badaniach klinicznych leczenie było zwykle rozpoczynane przed odłączeniem krążenia pozaustrojowego. Wdychany NO podawano przez okres do 7 dni w warunkach okołoperacyjnych, ale często czas leczenia wynosił 24-48 godzin.

Odstawianie leku

Próbę odstawienia produktu leczniczego INOmax należy podjąć niezwłocznie po ustaleniu się hemodynamiki w połączeniu z odłączeniem od wentylatora i odstawieniem leków inotropowych. Wycofywanie terapii wziewnej z zastosowaniem tlenu azotu należy przeprowadzać stopniowo. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do 1 ppm przez 30 minut przy ścisłej obserwacji ciśnienia ustrojowego i centralnego, a następnie odstawić ją. Próby odstawienia należy ponawiać co najmniej co 12 godzin, kiedy stan pacjenta jest stabilny przy małej dawce produktu leczniczego INOmax.

Zbyt gwałtowne odstawienie wziewnej terapii z zastosowaniem tlenu azotu niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z następczą niestabilnością krążeniową.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego INOmax u wcześniaków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży nie zostały dotychczas ustalone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, jednak na ich podstawie nie można formułować zaleceń ani określić dawkowania.

Sposób podawania

Do podania dotchawiczego i dooskrzelowego.

Tlenek azotu podaje się pacjentowi drogą mechanicznej wentylacji po rozcieńczeniu mieszaniną tlenu i powietrza, przy użyciu zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu, posiadającego certyfikat CE. Przed rozpoczęciem leczenia, podczas podłączania, należy upewnić się, że ustawienie urządzenia jest zgodne ze stężeniem gazu w butli.

Zestaw inhalacyjny musi zapewniać stałe stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax, niezależnie od respiratora. W przypadku zastosowaniu respiratora noworodkowego o stałym przepływie, można to osiągnąć wprowadzając produkt leczniczy INOmax o niewielkim natężeniu przepływu do wdechowego ramienia układu okrężnego respiratora. Wentylacja z przerywanym przepływem stosowana u noworodków może wiązać się z występowaniem gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu. Zestaw inhalacyjny do tlenu azotu stosowany do wentylacji z przepływem przerywanym powinien być tak skonstruowany, aby nie dopuścić do gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu.

Stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax musi być stale mierzone w ramieniu wdechowym układu okrężnego blisko pacjenta. W tym samym miejscu musi być mierzone stężenie NO_2 i FiO_2 . Pomiar powinien być dokonany przy użyciu kalibrowanej aparatury monitorującej, posiadającej certyfikat CE. Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta system alarmowy należy nastawić na odpowiednie parametry dla produktu leczniczego INOmax (± 2 ppm od zalecanej dawki), NO_2 (1 ppm), oraz FiO_2 ($\pm 0,05$). Niezbędny jest wskaźnik ciśnienia w butli z gazem zawierającej produkt leczniczy INOmax dla umożliwienia szybkiej wymiany butli z gazem bez przerywania leczenia. Należy zawsze dysponować zapasowymi butlami gazu w dogodnym miejscu, aby zapewnić szybką wymianę bez przerywania leczenia. Możliwość zastosowania produktu leczniczego INOmax musi być zapewniona dla potrzeb ręcznej wentylacji podczas odsysania, transportu pacjenta i resuscytacji.

Należy również zapewnić rezerwowy zestaw inhalacyjny do tlenku azotu oraz zasilanie akumulatorowe na wypadek awarii urządzenia lub zasilania sieciowego. Zasilanie aparatury monitorującej powinno być niezależne od funkcjonowania zestawu inhalacyjnego.

Zgodnie z przepisami określającymi prawa pracowników, górna granica narażenia personelu na działanie tlenku azotu (średnie narażenie) wynosi w większości krajów 25 ppm w ciągu 8 godzin (30 mg/m^3), a dla NO_2 odpowiednio 2-3 ppm ($4\text{-}6 \text{ mg/m}^3$).

Szkolenie personelu w zakresie podawania leku

Szkolenie personelu szpitala obejmuje następujące elementy kluczowe.

Właściwe ustawienie i podłączenie urządzenia

- podłączenie do butli z gazem i obwodu oddychania wentylowanego pacjenta

Obsługa

- lista kontrolna przed użyciem (czynności wymagane bezpośrednio przed podłączeniem pacjenta w celu sprawdzenia, czy urządzenie właściwie działa i czy z instalacji całkowicie usunięto NO_2)
- nastawienie urządzenia na właściwe stężenie tlenku azotu stosowanego do inhalacji
- nastawienie w monitorze górnych i dolnych wartości granicznych alarmu dla NO , NO_2 i O_2
- obsługa rezerwowego zestawu do ręcznego podawania produktu
- właściwa procedura wymiany butli z gazem i opróżniania instalacji z zalegających gazów
- alarmy wykrywania usterek
- kalibracja monitora NO , NO_2 i O_2
- comiesięczne sprawdzenie prawidłowego działania urządzenia

Monitorowanie tworzenia się methemoglobiny (MetHb)

W porównaniu z dorosłymi, noworodki i niemowlęta mają mniejszą aktywność reduktazy MetHb. Pomiar stężenia methemoglobiny należy wykonać w ciągu godziny od rozpoczęcia terapii produktem leczniczym INOmax, stosując w tym celu analizator, który potrafi skutecznie odróżnić methemoglobinę od hemoglobiny płodowej. Jeżeli stężenie methemoglobiny wynosi $> 2,5\%$, dawkę produktu leczniczego INOmax należy zmniejszyć, oraz rozważyć zastosowanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy. Choć rzadko się zdarza, aby stężenie methemoglobiny znacznie zwiększyło się, jeżeli początkowo jest małe, to jednak dla pewności zaleca się przeprowadzać pomiar stężenia methemoglobiny raz na dobę lub co dwa dni.

U osób dorosłych przechodzących operację serca stężenie methemoglobiny należy zmierzyć w ciągu jednej godziny po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym INOmax. Jeśli stężenie frakcji methemoglobiny wzrośnie do poziomu, który potencjalnie wywiera niekorzystny wpływ na dostarczanie tlenu, dawkę produktu leczniczego INOmax należy zmniejszyć oraz rozważyć podawanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy.

Monitorowanie wytwarzania się dwutlenku azotu (NO_2)

Bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania wymagane jest zastosowanie odpowiedniej procedury opróżniającej instalację z NO_2 . Stężenie NO_2 należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie i zawsze $< 0,5 \text{ ppm}$. Jeżeli stężenie NO_2 wynosi $> 0,5 \text{ ppm}$, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo, ponownie wykalibrować analizator NO_2 , oraz w miarę możliwości zmniejszyć dawkę produktu leczniczego INOmax i (lub) FiO_2 . Jeżeli stężenie produktu leczniczego INOmax ulegnie niespodziewanej zmianie, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo oraz ponownie wykalibrować analizator.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U noworodków uzależnionych od prawo-lewego przecieku krwi lub znacznego stopnia przecieku lewo-prawego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieodpowiednia odpowiedź

Jeżeli odpowiedź kliniczna uznana zostanie za nieodpowiednią po 4-6 godzinach od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INOmax, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki.

W przypadku pacjentów skierowanych do innego szpitala należy zapewnić dostępność tlenu azotu podczas transportu, aby zapobiec pogorszeniu się stanu pacjenta w związku z nagłym przerwaniem podawania produktu leczniczego INOmax. W razie stałego pogarszania się stanu pacjenta lub braku poprawy (co ustala się według kryteriów opartych na warunkach lokalnych), należy wziąć pod uwagę środki ratowania życia, takie jak pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) (jeżeli jest dostępna).

Szczególne populacje pacjentów

Badania kliniczne nie wykazały skuteczności terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może nasilić niewydolność serca w przypadku przecieku lewo-prawego. Wywołane jest to niepożądanym rozszerzeniem naczyń w płucach, spowodowanym inhalacją tlenu azotu, czego konsekwencją jest dalszy wzrost istniejącej hiperperfuzji płucnej, co potencjalnie wywołuje niewydolność wsteczną i niewydolność rzutu. Zaleca się zatem, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne hemodynamiki krążenia dużego. Wdychany tlenek azotu należy stosować ostrożnie u pacjentów ze złożonymi wadami serca, kiedy wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej ma znaczenie dla podtrzymania krążenia.

Wdychany tlenek azotu należy także stosować ostrożnie u pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory oraz z podwyższonym podczas wizyty początkowej ciśnieniem zaklinowania (PCWP), ponieważ mogą być oni bardziej narażeni na ryzyko rozwoju niewydolności serca (np. obrzęku płuc).

Przerwanie leczenia

Leczenia produktem leczniczym INOmax nie należy przerywać nagle, gdyż może to prowadzić do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure, PAP) i (lub) pogorszenia się utlenowania krwi (PaO₂). Pogorszenie się utlenowania krwi i wzrost PAP może wystąpić także u noworodków nie wykazujących wyraźnej odpowiedzi na produkt leczniczy INOmax. Odstawianie stosowanego wziewnie tlenu azotu należy przeprowadzać ostrożnie. Pacjentom przewożonym do innych placówek w związku z dodatkowym leczeniem, a u których niezbędne jest kontynuowanie terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie, należy zapewnić stały dopływ tlenu azotu do inhalacji podczas transportu. Lekarz powinien mieć dostęp do zapasowego zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu przy łóżku pacjenta.

Powstawanie methemoglobiny

Znaczna część tlenu azotu do inhalacji jest wchłaniana do krwiobiegu. Końcowe produkty tlenu azotu, wychwytywane w krążeniu dużym, to głównie methemoglobina i azotan. Należy monitorować stężenie methemoglobiny we krwi (patrz punkt 4.2).

Powstawanie NO₂

NO₂ szybko powstaje w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i O₂, a tlenek azotu może spowodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Jeżeli stężenie dwutlenku azotu jest większe niż 0,5 ppm, dawkę tlenu azotu należy zmniejszyć.

Wpływ na płytki krwi

Badania na zwierzętach wykazały, że może zachodzić interakcja pomiędzy tlenkiem azotu, a hemostazą, czego wynikiem jest wydłużenie czasu krwawienia. Dane dotyczące osób dorosłych są sprzeczne, a w randomizowanych badaniach kontrolowanych nie zaobserwowano powikłań związanych z krwawieniem u noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową, urodzonych o czasie lub prawie o czasie.

Regularne monitorowanie hemostazy i pomiar czasu krwawienia są zalecane podczas podawania produktu leczniczego INOmax przez dłużej niż 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności lub liczebności płytek krwi, niskim stężeniem czynnika krzepnięcia oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

Choroba zarostowa żył płucnych

Podczas stosowania tlenu azotu u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych występowały przypadki zagrażającego życiu obrzęku płuc. Jeśli więc u pacjenta z nadciśnieniem płucnym po podaniu tlenu azotu wystąpią objawy obrzęku płuc, należy dokładnie ocenić możliwość występowania choroby zarostowej żył. W razie jej potwierdzenia, należy przerwać leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie istniejących danych, nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu hipoksyjnej niewydolności oddechowej. Produkt leczniczy INOmax może mieć addytywny wpływ na ryzyko występowania methemoglobinemii podczas podawania z substancjami będącymi donorami tlenu azotu, takimi jak nitroprusydek sodowy i nitrogliceryna. Produkt leczniczy INOmax stosowano bezpiecznie wraz z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą, steroidami, surfaktantem oraz wentylacją wysokiej częstotliwości.

Skojarzone stosowanie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia (np. sildenafilem) nie było obszernie badane. Dostępne dane sugerują addytywny wpływ na krążenie centralne, ciśnienie w tętnicy płucnej oraz pracę prawej komory serca. Podczas podawania wdychanego tlenu azotu jednocześnie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, działającymi za pośrednictwem układów cGMP lub cAMP, należy zachować ostrożność.

Zwiększone ryzyko tworzenia się methemoglobiny zachodzi wówczas, gdy jednocześnie z tlenkiem azotu podaje się substancje o znanej zdolności do zwiększania stężenia methemoglobiny (np. azotany alkilowe i sulfonamidy). Substancje, o których wiadomo, że zwiększają stężenie methemoglobiny, należy stosować z zachowaniem ostrożności podczas terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie. Prylokaina podana doustnie, parenteralnie lub miejscowo może powodować wystąpienie methemoglobinemii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego INOmax i produktów leczniczych zawierających pryllokainę.

W obecności tlenu, tlenek azotu szybko się utlenia tworząc pochodne działające toksycznie na nabłonek oskrzeli i błonę pęcherzykowo-łośniczkową. Dwutlenek azotu (NO₂) jest głównym produktem reakcji i może powodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Istnieją także dane z doświadczeń na zwierzętach sugerujące zwiększoną podatność na infekcje dróg oddechowych po ekspozycji na małe stężenia NO₂. Podczas terapii tlenkiem azotu stężenie NO₂ powinno wynosić < 0,5 ppm przy dawce NO < 20 ppm. Jeżeli stężenie NO₂ w jakimkolwiek czasie będzie większe niż 1 ppm, dawkę tlenu azotu należy natychmiast zmniejszyć. W punkcie 4.2 podane są informacje dotyczące monitorowania NO₂.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tlenu azotu u kobiet w ciąży. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie wiadomo, czy tlenek azotu jest wydzielany do mleka matki.

Produktu leczniczego INOmax nie należy stosować w trakcie ciąży lub karmienia piersią.

Badania dotyczące płodności nie zostały przeprowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nagłe przerwanie podawania wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do nawrotu choroby; spadku utlenowania oraz wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej i późniejszego spadku ustrojowego ciśnienia krwi. Nawrót choroby to najczęstsza reakcja niepożądana związana z klinicznym stosowaniem produktu leczniczego INOmax. Nawrót choroby można zaobserwować zarówno na początku, jak i pod koniec terapii.

W badaniu klinicznym (NINOS) grupy leczenia były podobne pod względem występowania i nasilenia krwotoków śródczaszkowych, krwotoków stopnia IV, leukomalacji okołokomorowej, zawałów krwotocznych, napadów padaczkowych wymagających leków przeciwdrgawkowych, krwotoków płucnych lub żołądkowo-jelitowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego INOmax w badaniu CINRGI, którym objęto 212 noworodków lub pochodzące z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczących noworodków (w wieku ≤ 1 miesiąca). Przedstawione kategorie częstości występowania wymienione są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ^a	-	Methemoglobinemia ^a	-	-	-
Zaburzenia serca	-	-	-	-	-	Bradykardia ^b (po nagłym przerwaniu terapii)
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Niedodma ^a	-	-	-	Hipoksja ^{b,d} Duszność ^c Dyskomfort w klatce piersiowej ^c Suchość w gardle ^c
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	-	Ból głowy ^c Zawroty głowy ^c

a: Zidentyfikowane w badaniu klinicznym

b: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

c: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu, zaobserwowane u pracowników służby zdrowia po przypadkowej ekspozycji

d: Dane PMSS (ang. Post Marketing Safety Surveillance), działania związane z gwałtownym odstawieniem produktu leczniczego i (lub) uszkodzonym systemem podawania. Opisywano gwałtowne reakcje nawrotowe, takie jak nasilone zwężenie naczyń krwionośnych płuc i hipoksja po nagłym przerwaniu terapii wziewnym tlenkiem azotu, prowadzące do zapaści sercowo-naczyniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może spowodować zwiększenie stężenia methemoglobiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego INOmax przejawia się zwiększeniem stężenia methemoglobiny i NO₂. Zwiększone stężenie NO₂ może spowodować ostre uszkodzenie płuc. Zwiększona methemoglobinemia zmniejsza zdolność krążenia do dostarczania tlenu. W badaniach klinicznych stężenie NO₂ > 3 ppm lub stężenie methemoglobiny > 7% leczono zmniejszając dawkę lub odstawiając produkt leczniczy INOmax.

Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii, można leczyć podając dożylnie witaminę C lub błękit metylowy, albo przetaczając krew – w zależności od sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na układ oddechowy, kod ATC: R07AX01.

Tlenek azotu jest związkiem wytwarzanym przez wiele komórek w organizmie. Rozluźnia mięśnie gładkie naczyń wiążąc się z cząsteczką hemu (z częścią odnoszącą się do cytosolowej cyklicznej guanylanowej), pobudzając cyklazę guanylanową i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie 3', 5'-cyklicznego monofosforanu guanozyny, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń. Podawany wziewnie tlenek azotu selektywnie rozszerza naczynia płucne.

Produkt leczniczy INOmax wydaje się zwiększać ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) przez rozszerzanie naczyń płucnych w lepiej wentylowanych obszarach płucnych, powodując przemieszczenie przepływu krwi z obszarów o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (V/Q) na obszary o normalnym współczynniku V/Q.

Przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodka (PPHN) występuje jako pierwotna wada rozwojowa lub jako stan wtórny wywołany innymi chorobami, takimi jak zespół aspiracji smółki (MAS), zapalenie płuc, posocznica, choroba błon szklistych, wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) oraz niedorozwój płuc. W takich stanach naczyniowy opór płucny (PVR) jest duży, czego wynikiem jest hipoksemia jako wtórny efekt prawo-lewego przecieku krwi przez drożny przewód tętniczy i otwór owalny serca. U noworodków z samoistnym nadciśnieniem płucnym (ang. primary pulmonary hypertension of newborn, PPHN), produkt leczniczy INOmax może poprawić utlenowanie, czego wskaźnikiem jest znaczny wzrost PaO_2 .

Skuteczność produktu leczniczego INOmax zbadano u noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową o różnej etiologii.

W badaniu NINOS randomizowano 235 noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową do grup otrzymujących 100% O_2 , z tlenkiem azotu ($n=114$) albo bez tlenku azotu ($n=121$), w większości przypadków o początkowym stężeniu 20 ppm, w miarę możliwości redukowanym do mniejszej dawki, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 40 godzin. Celem tej podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próby było ustalenie, czy podawany wziewnie tlenek azotu zmniejszył częstotliwość zgonów i (lub) konieczność zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). Noworodki z niepełną odpowiedzią na dawkę 20 ppm oceniano poddając działaniu tlenku azotu w dawce 80 ppm lub gazu kontrolnego. Prospektywnie ustalony punkt końcowy, czyli łączna częstotliwość zgonów i (lub) zastosowania ECMO, wykazał znaczną korzyść dla grupy leczonej tlenkiem azotu (46% w porównaniu do 64%, $p=0,006$). Dane wykazały ponadto brak dodatkowej korzyści w przypadku zastosowania większej dawki tlenku azotu. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu grupach z podobną częstością. Wyniki badań kontrolnych przeprowadzonych u dzieci w wieku 18-24 miesięcy w obu grupach przedstawiały się podobnie pod względem oceny funkcji umysłowej, motorycznej, audiologicznej i neurologicznej.

W badaniu CINRGI 186 noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową i bez hipoplazji płuc przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax ($n=97$) lub azot gazowy (placebo; $n=89$) w początkowej dawce 20 ppm zmniejszonej do 5 ppm w okresie od 4 do 24 godzin, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 44 godziny. Prospektywnie ustalonym punktem końcowym było zastosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax znacznie mniejsza liczba noworodków wymagała zastosowania ECMO w porównaniu do grupy kontrolnej (31% w porównaniu do 57%, $p<0,001$). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax utlenowanie, mierzone wskaźnikami takimi jak PaO_2 , OI (wskaźnik utlenowania) oraz gradient pęcherzykowo-tętniczy, było znacznie lepsze ($p<0,001$ dla wszystkich parametrów). U dwóch spośród 97 pacjentów (2%) leczonych produktem leczniczym INOmax odstawiono badany lek ze względu na stężenie methemoglobiny $>4\%$. Częstość występowania i liczba zdarzeń niepożądanych były podobne w obu badanych grupach.

U pacjentów poddawanych operacji serca często obserwowany jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w wyniku zwężenia naczyń płucnych. Wykazano, że wdychany tlenek azotu selektywnie zmniejsza płucny opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicy płucnej. Może to zwiększyć frakcję wyrzutową prawej komory. To z kolei prowadzi do poprawy krążenia krwi i oksygenacji w krążeniu płucnym.

W badaniu INOT27, 795 wcześniaków (wiek ciążowy <29 tygodni) z hipoksyjną niewydolnością oddechową zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax (n=395) w dawce 5 ppm lub azot (placebo n=400), rozpoczynając terapię w ciągu pierwszej doby życia i kontynuując leczenie przez co najmniej 7 dni do 21 dni. Główny rezultat w postaci złożonych punktów końcowych dotyczących zgonów lub BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego nie był znacząco różny pomiędzy grupami, nawet po zastosowaniu wieku ciążowego jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,40$) lub urodzeniowej masy ciała jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,41$). Całkowita częstość występowania krwotoku wewnątrzkomorowego wynosiła 114 (28,9%) wśród pacjentów leczonych iNO w porównaniu do 91 (22,9%) w kontrolnej grupie noworodków. Całkowita liczba zgonów w tygodniu 36 był nieco wyższą w grupie iNO; 53/395 (13,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej 42/397 (10,6%). Badanie INOT25, analizujące wpływ iNO u wcześniaków z hipoksją, nie wykazało poprawy w zakresie liczby żywych noworodków bez BPD. W badaniu tym nie odnotowano różnicy w częstotliwości IVH lub zgonów. W badaniu BALLR1, także analizującym wpływ iNO u wcześniaków, ale polegającym na rozpoczęciu leczenia iNO po 7 dniach w dawce wynoszącej 20 ppm, wykazano znaczący wzrost liczby żywych noworodków bez BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego, 121 (45%) vs. 95 (35,4%) $p < 0,028$. W badaniu tym nie zaobserwowano wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych.

Tlenek azotu wchodzi w reakcję chemiczną z tlenem, tworząc dwutlenek azotu.

Tlenek azotu ma niesparowany elektron, co powoduje, że cząsteczka jest chemicznie czynna. W tkance biologicznej tlenek azotu może tworzyć z ponadtlenkiem (O_2^-) nadtlenoazotyn, związek nietrwały, który może spowodować uszkodzenia tkanki przez dalsze reakcje utleniania-redukcji. Ponadto tlenek azotu posiada chemiczne powinowactwo do metaloprotein i może także wchodzić w reakcje z grupami SH w białkotwórczych związkach nitrozowych. Kliniczne znaczenie reaktywności chemicznej tlenku azotu w tkance nie jest znane. Z badań wynika, że tlenek azotu wykazuje płucne działanie farmakodynamiczne już przy stężeniu 1 ppm wewnątrz dróg oddechowych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego INOmax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku przetrwałego nadciśnienia płucnego i innych chorób sercowo-płucnych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki tlenku azotu przeprowadzono u osób dorosłych. Tlenek azotu jest po inhalacji wchłaniany do krwiobiegu. Większa część przenika przez naczynia włosowate w płucach, gdzie wiąże się z hemoglobiną wysyconą tlenem w stopniu 60% do 100%. Przy tym poziomie wysycenia krwi tlenem, tlenek azotu wiąże się głównie z oksyhemoglobiną, wytwarzając methemoglobinę i azotan. W przypadku niskiego poziomu wysycenia tlenem tlenek azotu może wiązać się z deoksyhemoglobiną, tworząc nietrwałą nitrozylohemoglobinę, która - wystawiona na działanie tlenu - jest przetwarzana na tlenki azotu i methemoglobinę. W krążeniu płucnym tlenek azotu może łączyć się z tlenem i wodą tworząc dwutlenek azotu i azotyn, które reagują z oksyhemoglobiną tworząc odpowiednio methemoglobinę i azotan. A zatem końcowe produkty przemian tlenku azotu, które dostają się do krążenia dużego, to głównie methemoglobina i azotan.

Właściwości methemoglobiny badano jako funkcję czasu (ekspozycji na tlenek azotu) i stężenia tlenku azotu podawanego noworodkom z niewydolnością oddechową. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w ciągu pierwszych ośmiu godzin ekspozycji na tlenek azotu. Średnie stężenie methemoglobiny utrzymywało się poniżej 1% w grupie placebo i w grupach otrzymujących produkt leczniczy INOmax w dawkach 5 ppm i 20 ppm, ale osiągnęło około 5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax w dawce 80 ppm. Stężenie methemoglobiny wynosiło > 7% tylko u pacjentów

otrzymujących dawkę 80 ppm, którzy stanowili 35% grupy. Średni czas do wystąpienia maksymalnego stężenia methemoglobiny wynosił 10 ± 9 (SD) godzin (mediana: 8 godzin) u tych 13 pacjentów, ale u jednego pacjenta nie przekroczył 7% aż do 40 godzin.

Azotan określono jako główny metabolit tlenu azotu, wydalany w moczu i stanowiący > 70% podanej wziewnie dawki tlenu azotu. Azotan usuwany jest z osocza przez nerki z szybkością podobną do szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Ostra toksyczność związana jest z anoksją będącą wynikiem zwiększonych stężeń methemoglobiny.

Tlenek azotu wykazuje działanie genotoksyczne w niektórych badanych układach. Nie zaobserwowano widocznego działania rakotwórczego u szczurów przy ekspozycji po podaniu wziewnym w ilościach do dawki zalecanej (20 ppm) przez 20 godzin/dobę przez maksymalnie dwa lata. Nie badano przypadków większej ekspozycji.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W obecności tlenu NO gwałtownie tworzy NO₂ (patrz punkt 4.5).

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem należy przechowywać wewnątrz budynków w dobrze wentylowanych pomieszczeniach lub na zewnątrz w pomieszczeniach gospodarczych z odpowiednią wentylacją, chroniących przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, materiałami utleniającymi i łatwopalnymi, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu takim należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butlę z gazem należy umieścić w miejscu wyposażonym w odpowiedni sprzęt i zabezpieczyć w pozycji pionowej przy użyciu stosownego materiału.

Transport butli z gazem

Transportowane butle z gazem należy w odpowiedni sposób zabezpieczyć przed wstrząsami i upadkiem lub przewróceniem.

Podczas przewożenia pacjentów leczonych produktem leczniczym INOmax na inny oddział lub do innego szpitala, butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć w pozycji pionowej, aby uniknąć przewrócenia butli lub przypadkowego uwolnienia niewłaściwej ilości gazu. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe zabezpieczenie regulatora ciśnienia, aby zapobiec awarii urządzenia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego INOmax do stosowania

Podczas podłączania butli z produktem leczniczym INOmax do systemu podawania należy zawsze stosować butlę o stężeniu identycznym ze stężeniem, dla którego skonfigurowano system.

Aby nie dopuścić do wypadków, należy ściśle stosować się do poniższej instrukcji.

- przed użyciem sprawdzić stan materiału,
- przechowywane butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć, aby się nie przewracały,
- podczas użycia zawór powinien być całkowicie otwarty, ale nie należy gwałtownie go odkręcać,
- nie należy używać ani naprawiać uszkodzonego zaworu. Należy zwrócić go do dystrybutora lub wytwórcy.
- nie używać butli z gazem, której zawór nie jest zabezpieczony nakrętką lub pokrywą ochronną,
- należy stosować specjalną końcówkę z 30 mm gwintem, przeznaczoną do użytku ze sprzętem medycznym, spełniającą wymogi normy ISO 5145, oraz regulator ciśnienia, który przyjmuje ciśnienie co najmniej równe wartości 1,5 maksymalnego ciśnienia operacyjnego w butli z gazem (155 barów),
- regulator ciśnienia należy przed każdym użyciem dokładnie opróżnić, przeczyszczając mieszaniną azotu z tlenkiem azotu, aby zapobiec wziewaniu dwutlenku azotu,
- regulatora ciśnienia nie należy dokręcać obcęgami ze względu na możliwość uszkodzenia uszczelki.

Cały sprzęt, w tym złącza, przewody i obwody, stosowany podczas podawania tlenu azotu, musi być wykonany z materiałów kompatybilnych z gazem. Biorąc pod uwagę korozję, system podawania można podzielić na dwie strefy: 1) od butli z gazem do nawilżacza (suchy gaz) oraz 2) od nawilżacza do wylotu (gaz wilgotny, który może zawierać NO₂). Badania wykazały, że suche mieszaniny tlenu azotu mogą być stosowane z większością materiałów. Jednakże obecność dwutlenku azotu i wilgoci prowadzi do powstania żrącej atmosfery. Spośród metalowych materiałów konstrukcyjnych zalecić można wyłącznie stal nierdzewną. Do badanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, zaliczyć można polietylen (PE) i polipropylen (PP). Nie wolno używać kauczuku butylowego, poliamidu i poliuretanu. Z czystym tlenkiem azotu oraz innymi gazami powodującymi korozję powszechnie stosowano politrifluorochloroetylen, kopolimer heksafluoropropenu i winylidenu oraz politetrafluoroetylen. Uznano, że są w takim stopniu obojętne, iż nie wymagają badań.

Montaż rurociągu tlenu azotu ze stacjami zasilania, stałymi sieciami i urządzeniami końcowymi jest zabroniony.

Zasadniczo nie ma konieczności usuwania nadmiaru gazu, jednakże należy pamiętać o jakości powietrza w miejscu pracy, a śladowe stężenia NO lub NO₂/NO_x nie mogą przekraczać ustalonych krajowych limitów ekspozycji. Przypadkowa ekspozycja personelu szpitala na produkt leczniczy INOmax związana była z występowaniem działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Butle wyposażone w standardowe pokrętko zaworu nie mogą być stosowane z systemem podawania INOmax DSIR.

Instrukcja usuwania butli z gazem

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. Puste butle z gazem odbiera dostawca.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/08/2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01/06/2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tlenek azotu (NO) 800 ppm mol/mol.

Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięcilitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gaz medyczny sprężony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy INOmax, razem ze wspomaganie oddychania i innymi odpowiednimi substancjami czynnymi, jest wskazany:

- w leczeniu noworodków urodzonych ≥ 34 tygodnia ciąży z hipoksyjną niewydolnością oddechową, związaną ze stwierdzonym klinicznie lub echokardiograficznie nadciśnieniem płucnym, i stosowany w celu poprawy utlenowania i zmniejszenia potrzeby zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej.
- jako część terapii okołoperacyjnego i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku 0-17 lat poddanych operacji serca w celu selektywnego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawienia czynności prawej komory serca oraz utlenowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie intensywnej opieki medycznej udzielanej noworodkom. Stosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do oddziałów neonatologicznych, których personel posiada odpowiednie przeszkolenie w zakresie stosowania zestawów inhalacyjnych do tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie na podstawie zalecenia neonatologa.

Produkt leczniczy INOmax należy stosować u wentylowanych noworodków, u których przewiduje się wspomaganie oddychania przez okres >24 godzin. Produkt leczniczy INOmax należy stosować tylko wtedy, gdy zastosowano optymalne metody wspomagania oddechowego. Oznacza to optymalizację objętości oddechowej/ciśnienia oddechowego i upowietrznienia płuca (surfaktant, wentylacja z wysoką częstotliwością i dodatnie ciśnienie końcowo-oddechowe).

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Zalecenie stosowania tlenu azotu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w zakresie anestezjologii i intensywnej opieki medycznej po zabiegach

kardiorakochirurgicznych. Zalecenie stosowania powinno zostać ograniczone do tych oddziałów kardiorakochirurgii, które posiadają odpowiednie przeszkolenie w zakresie obsługi systemu podawania tlenu azotu. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza specjalisty anestezjologii lub intensywnej terapii.

Dawkowanie

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków (PPHN)

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego INOmax wynosi 20 ppm i dawki tej nie należy przekraczać. W głównych badaniach klinicznych dawka początkowa wynosiła 20 ppm. Rozpoczynając możliwie jak najwcześniej, w ciągu pierwszych 4-24 godzin leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać do 5 ppm, pod warunkiem, że w przypadku zastosowania mniejszej dawki utlenowanie krwi tętniczej jest odpowiednie. Terapię tlenkiem azotu stosowanym wziewnie należy utrzymywać na poziomie 5 ppm, aż do uzyskania takiej poprawy utlenowania, że FiO_2 (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej) będzie $< 0,60$.

Leczenie można stosować przez 96 godzin lub do czasu, kiedy przyczyna powodująca niedotlenienie zostanie usunięta, a noworodek będzie gotowy do odstawienia leczenia produktu leczniczego INOmax. Czas trwania leczenia może być różny, ale zwykle trwa krócej niż 4 dni. W przypadku, gdy terapia tlenkiem azotu nie powiedzie się, patrz punkt 4.4.

Odstawianie leku

Odstawienie produktu leczniczego INOmax należy rozpocząć wówczas, gdy wsparcie oddechowe zostało znacząco zmniejszone lub po 96 godzinach leczenia. Po podjęciu decyzji o przerwaniu terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie, dawkę należy zmniejszyć do 1 ppm w ciągu 30 minut do 1 godziny. Jeśli utlenowanie nie zmienia się podczas stosowania produktu leczniczego INOmax w dawce 1 ppm, należy zwiększyć FiO_2 o 10%, przerwać podawanie produktu leczniczego INOmax i dokładnie obserwować, czy nie pojawią się objawy niedotlenienia. Jeżeli utlenowanie obniży się $> 20\%$, należy wznowić terapię produktem leczniczym INOmax w dawce 5 ppm, a przerwanie leczenia produktem leczniczym INOmax należy rozważyć ponownie po 12 - 24 godzinach. Noworodki, u których nie udaje się odstawić produktu leczniczego INOmax po czterech dniach, należy poddać dokładnym badaniom diagnostycznym w celu wykrycia innych schorzeń.

Nadciśnienie płucne związane z operacją serca

Produkt leczniczy INOmax należy stosować wyłącznie po zoptymalizowaniu leczenia konserwatywnego. W badaniach klinicznych produkt leczniczy INOmax podawano jako dodatek do standardowych schematów leczenia w warunkach okołoperacyjnych, w tym inotropowych i wazoaktywnych produktów leczniczych. Produkt leczniczy INOmax należy podawać wyłącznie ściśle obserwując hemodynamikę i oksygenację.

Noworodki, niemowlęta i małe dzieci, dzieci i młodzież w wieku 0-17 lat

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 10 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może zostać zwiększona do 20 ppm, jeśli niższa dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najniższą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce.

Dane kliniczne uzasadniające sugerowaną dawkę w przedziale wiekowym wynoszącym 12-17 lat są ograniczone.

Dorośli

Dawka początkowa wdychanego tlenu azotu wynosi 20 ppm (część na milion) wdychanego gazu. Dawka może być zwiększona do 40 ppm, jeśli mniejsza dawka nie pozwoliła na osiągnięcie wystarczających efektów klinicznych. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę i należy ją zmniejszyć do 5 ppm pod warunkiem, że ciśnienie w tętnicy płucnej oraz ustrojowa oksygenacja tętnicza pozostaną właściwe przy mniejszej dawce.

Działania wdychanego tlenu azotu są szybkie, zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej i poprawa oksygenacji są widoczne w ciągu 5-20 minut. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć najwcześniej po 10 minutach.

Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli po 30-minutowej terapii próbnej nie zostaną zaobserwowane korzystne efekty fizjologiczne.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym momencie w okresie okołoperacyjnym w celu obniżenia ciśnienia płucnego. W badaniach klinicznych leczenie było zwykle rozpoczynane przed odłączeniem krążenia pozaustrojowego. Wdychany NO podawano przez okres do 7 dni w warunkach okołoperacyjnych, ale często czas leczenia wynosił 24-48 godzin.

Odstawianie leku

Próbę odstawienia produktu leczniczego INOmax należy podjąć niezwłocznie po ustaleniu się hemodynamiki w połączeniu z odłączeniem od wentylatora i odstawieniem leków inotropowych. Wycofywanie terapii wziewnej z zastosowaniem tlenu azotu należy przeprowadzać stopniowo. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do 1 ppm przez 30 minut przy ścisłej obserwacji ciśnienia ustrojowego i centralnego, a następnie odstawić ją. Próby odstawienia należy ponawiać co najmniej co 12 godzin, kiedy stan pacjenta jest stabilny przy małej dawce produktu leczniczego INOmax.

Zbyt gwałtowne odstawienie wziewnej terapii z zastosowaniem tlenu azotu niesie ze sobą ryzyko ponownego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej z następczą niestabilnością krążeniową.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego INOmax u wcześniaków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży nie zostały dotychczas ustalone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, jednak na ich podstawie nie można formułować zaleceń ani określić dawkowania.

Sposób podawania

Do podania dotchawiczego i dooskrzelowego.

Tlenek azotu podaje się pacjentowi drogą mechanicznej wentylacji po rozcieńczeniu mieszaniną tlenu i powietrza, przy użyciu zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu, posiadającego certyfikat CE. Przed rozpoczęciem leczenia, podczas podłączania, należy upewnić się, że ustawienie urządzenia jest zgodne ze stężeniem gazu w butli.

Zestaw inhalacyjny musi zapewniać stałe stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax, niezależnie od respiratora. W przypadku zastosowaniu respiratora noworodkowego o stałym przepływie, można to osiągnąć wprowadzając produkt leczniczy INOmax o niewielkim natężeniu przepływu do wdechowego ramienia układu okrężnego respiratora. Wentylacja z przerywanym przepływem stosowana u noworodków może wiązać się z występowaniem gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu. Zestaw inhalacyjny do tlenu azotu stosowany do wentylacji z przepływem przerywanym powinien być tak skonstruowany, aby nie dopuścić do gwałtownych skoków stężenia tlenu azotu.

Stężenie wdychanego produktu leczniczego INOmax musi być stale mierzone w ramieniu wdechowym układu okrężnego blisko pacjenta. W tym samym miejscu musi być mierzone stężenie NO_2 i FiO_2 . Pomiar powinien być dokonany przy użyciu kalibrowanej aparatury monitorującej, posiadającej certyfikat CE. Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta system alarmowy należy nastawić na odpowiednie parametry dla produktu leczniczego INOmax (± 2 ppm od zalecanej dawki), NO_2 (1 ppm), oraz FiO_2 ($\pm 0,05$). Niezbędny jest wskaźnik ciśnienia w butli z gazem zawierającej produkt leczniczy INOmax dla umożliwienia szybkiej wymiany butli z gazem bez przerywania leczenia. Należy zawsze dysponować zapasowymi butlami gazu w dogodnym miejscu, aby zapewnić szybką wymianę bez przerywania leczenia. Możliwość zastosowania produktu leczniczego INOmax musi być zapewniona dla potrzeb ręcznej wentylacji podczas odsysania, transportu pacjenta i resuscytacji.

Należy również zapewnić rezerwowy zestaw inhalacyjny do tlenku azotu oraz zasilanie akumulatorowe na wypadek awarii urządzenia lub zasilania sieciowego. Zasilanie aparatury monitorującej powinno być niezależne od funkcjonowania zestawu inhalacyjnego.

Zgodnie z przepisami określającymi prawa pracowników, górna granica narażenia personelu na działanie tlenku azotu (średnie narażenie) wynosi w większości krajów 25 ppm w ciągu 8 godzin (30 mg/m^3), a dla NO_2 odpowiednio 2-3 ppm ($4\text{-}6 \text{ mg/m}^3$).

Szkolenie personelu w zakresie podawania leku

Szkolenie personelu szpitala obejmuje następujące elementy kluczowe:

Właściwe ustawienie i podłączenie urządzenia

- podłączenie do butli z gazem i obwodu oddychania wentylowanego pacjenta

Obsługa

- lista kontrolna przed użyciem (czynności wymagane bezpośrednio przed podłączeniem pacjenta w celu sprawdzenia, czy urządzenie właściwie działa i czy z instalacji całkowicie usunięto NO_2)
- nastawienie urządzenia na właściwe stężenie tlenku azotu stosowanego do inhalacji
- nastawienie w monitorze górnych i dolnych wartości granicznych alarmu dla NO , NO_2 i O_2
- obsługa rezerwowego zestawu do ręcznego podawania produktu
- właściwa procedura wymiany butli z gazem i opróżniania instalacji z zalegających gazów
- alarmy wykrywania usterek
- kalibracja monitora NO , NO_2 i O_2
- comiesięczne sprawdzenie prawidłowego działania urządzenia

Monitorowanie tworzenia się methemoglobiny (MetHb)

W porównaniu z dorosłymi, noworodki i niemowlęta mają mniejszą aktywność reduktazy MetHb. Pomiar stężenia methemoglobiny należy wykonać w ciągu godziny od rozpoczęcia terapii produktem leczniczym INOmax, stosując w tym celu analizator, który potrafi skutecznie odróżnić methemoglobinę od hemoglobiny płodowej. Jeżeli stężenie methemoglobiny wynosi $> 2,5\%$, dawkę produktu leczniczego INOmax należy zmniejszyć, oraz rozważyć zastosowanie redukujących produktów leczniczych, takich jak np. błękit metylenowy. Chociaż rzadko się zdarza, aby stężenie methemoglobiny znacznie zwiększyło się, jeżeli początkowo jest małe, to jednak dla pewności zaleca się przeprowadzać pomiar stężenia methemoglobiny raz na dobę lub co dwa dni.

U osób dorosłych przechodzących operację serca stężenie methemoglobiny należy zmierzyć w ciągu jednej godziny po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym INOmax. Jeśli stężenie frakcji methemoglobiny wzrośnie do poziomu, który potencjalnie wywiera niekorzystny wpływ na dostarczanie tlenu, dawkę produktu leczniczego INOmax należy zmniejszyć oraz rozważyć podawanie redukujących produktów leczniczych, takich jak błękit metylenowy.

Monitorowanie wytwarzania się dwutlenku azotu (NO_2)

Bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania wymagane jest zastosowanie odpowiedniej procedury opróżniającej instalację z NO_2 . Stężenie NO_2 należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie i zawsze $< 0,5 \text{ ppm}$. Jeżeli stężenie NO_2 wynosi $> 0,5 \text{ ppm}$, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo, ponownie wykalibrować analizator NO_2 , oraz w miarę możliwości zmniejszyć dawkę produktu leczniczego INOmax i (lub) FiO_2 . Jeżeli stężenie produktu leczniczego INOmax ulegnie niespodziewanej zmianie, należy sprawdzić, czy instalacja działa prawidłowo oraz ponownie wykalibrować analizator.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U noworodków uzależnionych od prawo-lewego przecieku krwi lub znacznego stopnia przecieku lewo-prawego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieodpowiednia odpowiedź

Jeżeli odpowiedź kliniczna uznana zostanie za nieodpowiednią po 4-6 godzinach od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INOmax, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki.

W przypadku pacjentów skierowanych do innego szpitala należy zapewnić dostępność tlenu azotu podczas transportu, aby zapobiec pogorszeniu się stanu pacjenta w związku z nagłym przerwaniem podawania produktu leczniczego INOmax. W razie stałego pogarszania się stanu pacjenta lub braku poprawy (co ustala się według kryteriów opartych na warunkach lokalnych), należy wziąć pod uwagę środki ratowania życia, takie jak pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) (jeżeli jest dostępna).

Specjalne populacje pacjentów

Badania kliniczne nie wykazały skuteczności terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może nasilić niewydolność serca w przypadku przecieku lewo-prawego. Wywołane jest to niepożądanym rozszerzeniem naczyń w płucach, spowodowanym inhalacją tlenu azotu, czego konsekwencją jest dalszy wzrost istniejącej hiperperfuzji płucnej, co potencjalnie wywołuje niewydolność wsteczną i niewydolność rzutu. Zaleca się zatem, aby przed podaniem tlenu azotu przeprowadzić cewnikowanie tętnicy płucnej lub badanie echokardiograficzne hemodynamiki krążenia dużego. Wdychany tlenek azotu należy stosować ostrożnie u pacjentów ze złożonymi wadami serca, kiedy wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej ma znaczenie dla podtrzymania krążenia.

Wdychany tlenek azotu należy także stosować ostrożnie u pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory oraz z podwyższonym podczas wizyty początkowej ciśnieniem zaklinowania (PCWP), ponieważ mogą być oni bardziej narażeni na ryzyko rozwoju niewydolności serca (np. obrzęku płuc).

Przerwanie leczenia

Leczenia produktem leczniczym INOmax nie należy przerywać nagle, gdyż może to prowadzić do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure, PAP) i (lub) pogorszenia się utlenowania krwi (PaO₂). Pogorszenie się utlenowania krwi i wzrost PAP może wystąpić także u noworodków nie wykazujących wyraźnej odpowiedzi na produkt leczniczy INOmax. Odstawianie stosowanego wziewnie tlenu azotu należy przeprowadzać ostrożnie. Pacjentom przewożonym do innych placówek w związku z dodatkowym leczeniem, a u których niezbędne jest kontynuowanie terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie, należy zapewnić stały dopływ tlenu azotu do inhalacji podczas transportu. Lekarz powinien mieć dostęp do zapasowego zestawu inhalacyjnego do tlenu azotu przy łóżku pacjenta.

Powstawanie methemoglobiny

Znaczna część tlenu azotu do inhalacji jest wchłaniana do krwiobiegu. Końcowe produkty tlenu azotu, wychwytywane w krążeniu dużym, to głównie methemoglobina i azotan. Należy monitorować stężenie methemoglobiny we krwi (patrz punkt 4.2).

Powstawanie NO₂

NO₂ szybko powstaje w mieszaninach gazowych zawierających tlenek azotu i O₂, a tlenek azotu może spowodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Jeżeli stężenie dwutlenku azotu jest większe niż 0,5 ppm, dawkę tlenu azotu należy zmniejszyć.

Wpływ na płytki krwi

Badania na zwierzętach wykazały, że może zachodzić interakcja pomiędzy tlenkiem azotu, a hemostazą, czego wynikiem jest wydłużenie czasu krwawienia. Dane dotyczące osób dorosłych są sprzeczne, a w randomizowanych badaniach kontrolowanych nie zaobserwowano powikłań związanych z krwawieniem u noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową, urodzonych o czasie lub prawie o czasie.

Regularne monitorowanie hemostazy i pomiar czasu krwawienia są zalecane podczas podawania produktu leczniczego INOmax przez dłużej niż 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności lub liczebności płytek krwi, niskim stężeniem czynnika krzepnięcia oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

Choroba zarostowa żył płucnych

Podczas stosowania tlenu azotu u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych występowały przypadki zagrażającego życiu obrzęku płuc. Jeśli więc u pacjenta z nadciśnieniem płucnym po podaniu tlenu azotu wystąpią objawy obrzęku płuc, należy dokładnie ocenić możliwość występowania choroby zarostowej żył. W razie jej potwierdzenia, należy przerwać leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie istniejących danych, nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu hipoksyjnej niewydolności oddechowej. Produkt leczniczy INOmax może mieć addytywny wpływ na ryzyko występowania methemoglobinemii podczas podawania z substancjami będącymi donorami tlenu azotu, takimi jak nitroprusydek sodowy i nitrogliceryna. Produkt leczniczy INOmax stosowano bezpiecznie wraz z tolazoliną, dopaminą, dobutaminą, steroidami, surfaktantem oraz wentylacją wysokiej częstotliwości.

Skojarzone stosowanie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia (np. sylденаfilem) nie było obszernie badane. Dostępne dane sugerują addytywny wpływ na krążenie centralne, ciśnienie w tętnicy płucnej oraz pracę prawej komory serca. Podczas podawania wdychanego tlenu azotu jednocześnie z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, działającymi za pośrednictwem układów cGMP lub cAMP, należy zachować ostrożność.

Zwiększone ryzyko tworzenia się methemoglobiny zachodzi wówczas, gdy jednocześnie z tlenkiem azotu podaje się substancje o znanej zdolności do zwiększania stężenia methemoglobiny (np. azotany alkilowe i sulfonamidy). Substancje, o których wiadomo, że zwiększają stężenie methemoglobiny, należy stosować z zachowaniem ostrożności podczas terapii tlenkiem azotu stosowanym wziewnie. Prylokaina podana doustnie, parenteralnie lub miejscowo może powodować wystąpienie methemoglobinemii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego INOmax i produktów leczniczych zawierających pryllokainę.

W obecności tlenu, tlenek azotu szybko się utlenia tworząc pochodne działające toksycznie na nabłonek oskrzeli i błonę pęcherzykowo-włośniczkową. Dwutlenek azotu (NO₂) jest głównym produktem reakcji i może powodować zapalenie i uszkodzenie dróg oddechowych. Istnieją także dane z doświadczeń na zwierzętach sugerujące zwiększoną podatność na infekcje dróg oddechowych po ekspozycji na niskie stężenia NO₂. Podczas terapii tlenkiem azotu stężenie NO₂ powinno wynosić < 0,5 ppm przy dawce NO < 20 ppm. Jeżeli stężenie NO₂ w jakimkolwiek czasie będzie większe niż 1 ppm, dawkę tlenu azotu należy natychmiast zmniejszyć. W punkcie 4.2 podane są informacje dotyczące monitorowania NO₂.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tlenu azotu u kobiet w ciąży. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie wiadomo, czy tlenek azotu jest wydzielany do mleka matki.

Produktu leczniczego INOmax nie należy stosować w trakcie ciąży lub karmienia piersią.

Badania dotyczące płodności nie zostały przeprowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nagle przerwanie podawania wziewnego tlenu azotu może doprowadzić do nawrotu choroby; spadku utlenowania oraz wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej i późniejszego spadku ustrojowego ciśnienia krwi. Nawrót choroby to najczęstsza reakcja niepożądana związana z klinicznym stosowaniem produktu leczniczego INOmax. Nawrót choroby można zaobserwować zarówno na początku, jak i pod koniec terapii.

W badaniu klinicznym (NINOS) grupy leczenia były podobne pod względem występowania i nasilenia krwotoków śródczaszkowych, krwotoków stopnia IV, leukomalacji okołokomorowej, zawałów krwotocznych, napadów padaczkowych wymagających leków przeciwdrgawkowych, krwotoków płucnych lub żołądkowo-jelitowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego INOmax w badaniu CINRGI, którym objęto 212 noworodków lub pochodzące z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczących noworodków (w wieku ≤ 1 miesiąca). Przedstawione kategorie częstości występowania wymienione są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopeni ^a	-	Methemoglobinemia ^a	-	-	-
Zaburzenia serca	-	-	-	-	-	Bradykardia ^b (po nagłym przerwaniu terapii)
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Niedodma ^a	-	-	-	Hipoksja ^{b,d} Duszność ^c Dyskomfort w klatce piersiowej ^c Suchość w gardle ^c
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	-	Ból głowy ^c Zawroty głowy ^c

a: Zidentyfikowane w badaniu klinicznym

b: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

c: Zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu, zaobserwowane u pracowników służby zdrowia po przypadkowej ekspozycji

d: Dane PMSS (ang. Post Marketing Safety Surveillance), działania związane z gwałtownym odstawieniem produktu leczniczego i (lub) uszkodzonym systemem podawania. Opisywano gwałtowne reakcje nawrotowe, takie jak nasilone zwężenie naczyń krwionośnych płuc i hipoksja po nagłym przerwaniu terapii wziewnym tlenkiem azotu, prowadzące do zapaści sercowo-naczyniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wziewne leczenie tlenkiem azotu może spowodować zwiększenie stężenia methemoglobiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego INOmax przejawia się zwiększeniem stężenia methemoglobiny i NO₂. Zwiększone stężenie NO₂ może spowodować ostre uszkodzenie płuc. Zwiększona methemoglobinemia zmniejsza zdolność krążenia do dostarczania tlenu. W badaniach klinicznych stężenie NO₂ > 3 ppm lub stężenie methemoglobiny > 7% leczono zmniejszając dawkę lub odstawiając produkt leczniczy INOmax.

Methemoglobinemię, która utrzymuje się po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii, można leczyć podając dożylnie witaminę C lub błękit metylowy, albo przetaczając krew – w zależności od sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na układ oddechowy, kod ATC: R07AX01.

Tlenek azotu jest związkiem wytwarzanym przez wiele komórek w organizmie. Rozluźnia mięśnie gładkie naczyń wiążąc się z cząsteczką hemu (z częścią odnoszącą się do cytosolowej cykazy guanylanowej), pobudzając cyklazę guanylanową i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie 3', 5'-cyklicznego monofosforanu guanozyny, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń. Podawany wziewnie tlenek azotu selektywnie rozszerza naczynia płucne.

Produkt leczniczy INOmax wydaje się zwiększać ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) przez rozszerzanie naczyń płucnych w lepiej wentylowanych obszarach płucnych, powodując przemieszczenie przepływu krwi z obszarów o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (V/Q) na obszary o normalnym współczynniku V/Q.

Przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodka (PPHN) występuje jako pierwotna wada rozwojowa lub jako stan wtórny wywołany innymi chorobami, takimi jak zespół aspiracji smółki (MAS), zapalenie płuc, posocznica, choroba błon szklistych, wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) oraz niedorozwój płuc. W takich stanach naczyniowy opór płucny (PVR) jest duży, czego wynikiem jest hipoksemia jako wtórny efekt prawo-lewego przecieku krwi przez drożny przewód tętniczy i otwór owalny serca. U noworodków z samoistnym nadciśnieniem płucnym (ang. primary pulmonary hypertension of newborn, PPHN), produkt leczniczy INOmax może poprawić utlenowanie, czego wskaźnikiem jest znaczny wzrost PaO_2 .

Skuteczność produktu leczniczego INOmax zbadano u noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową o różnej etiologii.

W badaniu NINOS randomizowano 235 noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową do grup otrzymujących 100% O_2 , z tlenkiem azotu ($n=114$) albo bez tlenku azotu ($n=121$), w większości przypadków o początkowym stężeniu 20 ppm, w miarę możliwości redukowanym do mniejszej dawki, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 40 godzin. Celem tej podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próby było ustalenie, czy podawany wziewnie tlenek azotu zmniejszył częstotliwość zgonów i (lub) konieczność zastosowania pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). Noworodki z niepełną odpowiedzią na dawkę 20 ppm oceniano poddając działaniu tlenku azotu w dawce 80 ppm lub gazu kontrolnego. Prospektywnie ustalony punkt końcowy, czyli łączna częstotliwość zgonów i (lub) zastosowania ECMO, wykazał znaczną korzyść dla grupy leczonej tlenkiem azotu (46% w porównaniu do 64%, $p=0,006$). Dane wykazały ponadto brak dodatkowej korzyści w przypadku zastosowania większej dawki tlenku azotu. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu grupach z podobną częstością. Wyniki badań kontrolnych przeprowadzonych u dzieci w wieku 18-24 miesięcy w obu grupach przedstawiały się podobnie pod względem oceny funkcji umysłowej, motorycznej, audiologicznej i neurologicznej.

W badaniu CINRGI 186 noworodków (urodzonych o czasie lub prawie o czasie) z hipoksyjną niewydolnością oddechową i bez hipoplazji płuc przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax ($n=97$) lub azot gazowy (placebo; $n=89$) w początkowej dawce 20 ppm zmniejszonej do 5 ppm w okresie od 4 do 24 godzin, ze średnim czasem stosowania wynoszącym 44 godziny. Prospektywnie ustalonym punktem końcowym było zastosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax znacznie mniejsza liczba noworodków wymagała zastosowania ECMO w porównaniu do grupy kontrolnej (31% w porównaniu do 57%, $p<0,001$). W grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax utlenowanie, mierzone wskaźnikami takimi jak PaO_2 , OI (wskaźnik utlenowania) oraz gradient pęcherzykowo-tętniczy, było znacznie lepsze ($p<0,001$ dla wszystkich parametrów). U dwóch spośród 97 pacjentów (2%) leczonych produktem leczniczym INOmax odstawiono badany lek ze względu na stężenie methemoglobiny $>4\%$. Częstość występowania i liczba zdarzeń niepożądanych były podobne w obu badanych grupach.

U pacjentów poddawanych operacji serca często obserwowany jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w wyniku zwężenia naczyń płucnych. Wykazano, że wdychany tlenek azotu selektywnie zmniejsza płucny opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicy płucnej. Może to zwiększyć frakcję wyrzutową prawej komory. To z kolei prowadzi do poprawy krążenia krwi i oksygenacji w krążeniu płucnym.

W badaniu INOT27, 795 wcześniaków (wiek ciążowy <29 tygodni) z hipoksyjną niewydolnością oddechową zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy INOmax (n=395) w dawce 5 ppm lub azot (placebo n=400), rozpoczynając terapię w ciągu pierwszej doby życia i kontynuując leczenie przez co najmniej 7 dni do 21 dni. Główny rezultat w postaci złożonych punktów końcowych dotyczących zgonów lub BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego nie był znacząco różny pomiędzy grupami, nawet po zastosowaniu wieku ciążowego jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,40$) lub urodzeniowej masy ciała jako zmiennej towarzyszącej ($p = 0,41$). Całkowita częstość występowania krwotoku wewnątrzkomorowego wynosiła 114 (28,9%) wśród pacjentów leczonych iNO w porównaniu do 91 (22,9%) w kontrolnej grupie noworodków. Całkowita liczba zgonów w tygodniu 36 był nieco wyższą w grupie iNO; 53/395 (13,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej 42/397 (10,6%). Badanie INOT25, analizujące wpływ iNO u wcześniaków z hipoksją, nie wykazało poprawy w zakresie liczby żywych noworodków bez BPD. W badaniu tym nie odnotowano różnicy w częstotliwości IVH lub zgonów. W badaniu BALLR1, także analizującym wpływ iNO u wcześniaków, ale polegającym na rozpoczęciu leczenia iNO po 7 dniach w dawce wynoszącej 20 ppm, wykazano znaczący wzrost liczby żywych noworodków bez BPD w 36 tygodniu wieku ciążowego, 121 (45%) vs. 95 (35,4%) $p < 0,028$. W badaniu tym nie zaobserwowano wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych.

Tlenek azotu wchodzi w reakcję chemiczną z tlenem, tworząc dwutlenek azotu.

Tlenek azotu ma niesparowany elektron, co powoduje, że cząsteczka jest chemicznie czynna. W tkance biologicznej tlenek azotu może tworzyć z ponadtlenkiem (O_2^-) nadtlenoazotyn, związek nietrwały, który może spowodować uszkodzenia tkanki przez dalsze reakcje utleniania-redukcji. Ponadto tlenek azotu posiada chemiczne powinowactwo do metaloprotein i może także wchodzić w reakcje z grupami SH w białkotwórczych związkach nitrozowych. Kliniczne znaczenie reaktywności chemicznej tlenku azotu w tkance nie jest znane. Z badań wynika, że tlenek azotu wykazuje płucne działanie farmakodynamiczne już przy stężeniu 1 ppm wewnątrz dróg oddechowych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego INOmax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku przetrwałego nadciśnienia płucnego i innych chorób sercowo-płucnych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki tlenku azotu przeprowadzono u osób dorosłych. Tlenek azotu jest po inhalacji wchłaniany do krwiobiegu. Większa część przenika przez naczynia włosowate w płucach, gdzie wiąże się z hemoglobiną wysyconą tlenem w stopniu 60% do 100%. Przy tym poziomie wysycenia krwi tlenem, tlenek azotu wiąże się głównie z oksyhemoglobiną, wytwarzając methemoglobinę i azotan. W przypadku niskiego poziomu wysycenia tlenem tlenek azotu może wiązać się z deoksyhemoglobiną, tworząc nietrwałą nitrozylohemoglobinę, która - wystawiona na działanie tlenu - jest przetwarzana na tlenki azotu i methemoglobinę. W krążeniu płucnym tlenek azotu może łączyć się z tlenem i wodą tworząc dwutlenek azotu i azotyn, które reagują z oksyhemoglobiną tworząc odpowiednio methemoglobinę i azotan. A zatem końcowe produkty przemian tlenku azotu, które dostają się do krążenia dużego, to głównie methemoglobina i azotan.

Właściwości methemoglobiny badano jako funkcję czasu (ekspozycji na tlenek azotu) i stężenia tlenku azotu podawanego noworodkom z niewydolnością oddechową. Stężenie methemoglobiny zwiększa się w ciągu pierwszych ośmiu godzin ekspozycji na tlenek azotu. Średnie stężenie methemoglobiny utrzymywało się poniżej 1% w grupie placebo i w grupach otrzymujących produkt leczniczy INOmax w dawkach 5 ppm i 20 ppm, ale osiągnęło około 5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy INOmax w dawce 80 ppm. Stężenie methemoglobiny wynosiło > 7% tylko u pacjentów

otrzymujących dawkę 80 ppm, którzy stanowili 35% grupy. Średni czas do wystąpienia maksymalnego stężenia methemoglobiny wynosił 10 ± 9 (SD) godzin (mediana: 8 godzin) u tych 13 pacjentów, ale u jednego pacjenta nie przekroczył 7% aż do 40 godzin.

Azotan określono jako główny metabolit tlenku azotu, wydalany w moczu i stanowiący > 70% podanej wziewnie dawki tlenku azotu. Azotan usuwany jest z osocza przez nerki z szybkością podobną do szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Ostra toksyczność związana jest z anoksją będącą wynikiem zwiększonych stężeń methemoglobiny.

Tlenek azotu wykazuje działanie genotoksyczne w niektórych badanych układach. Nie zaobserwowano widocznego działania rakotwórczego u szczurów przy ekspozycji po podaniu wziewnym w ilościach do dawki zalecanej (20 ppm) przez 20 godzin/dobę przez maksymalnie dwa lata. Nie badano przypadków większej ekspozycji.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W obecności tlenu NO gwałtownie tworzy NO₂ (patrz punkt 4.5).

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem należy przechowywać wewnątrz budynków w dobrze wentylowanych pomieszczeniach lub na zewnątrz w pomieszczeniach gospodarczych z odpowiednią wentylacją, chroniących przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, materiałami utleniającymi i łatwopalnymi, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu takim należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butlę z gazem należy umieścić w miejscu wyposażonym w odpowiedni sprzęt i zabezpieczyć w pozycji pionowej przy użyciu stosownego materiału.

Transport butli z gazem

Transportowane butle z gazem należy w odpowiedni sposób zabezpieczyć przed wstrząsami i upadkiem lub przewróceniem.

Podczas przewożenia pacjentów leczonych produktem leczniczym INOmax na inny oddział lub do innego szpitala, butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć w pozycji pionowej, aby uniknąć przewrócenia butli lub przypadkowego uwolnienia niewłaściwej ilości gazu. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe zabezpieczenie regulatora ciśnienia, aby zapobiec awarii urządzenia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego INOmax do stosowania

Podczas podłączania butli z produktem leczniczym INOmax do systemu podawania należy zawsze stosować butlę o stężeniu identycznym ze stężeniem, dla którego skonfigurowano system.

Aby nie dopuścić do wypadków, należy ściśle stosować się do poniższej instrukcji.

- przed użyciem sprawdzić stan materiału,
- przechowywane butle z gazem należy odpowiednio zabezpieczyć, aby się nie przewracały,
- podczas użycia zawór powinien być całkowicie otwarty, ale nie należy gwałtownie go odkręcać,
- nie należy używać ani naprawiać uszkodzonego zaworu. Należy zwrócić go do dystrybutora lub wytwórcy.
- nie używać butli z gazem, której zawór nie jest zabezpieczony nakrętką lub pokrywą ochronną,
- należy stosować specjalną końcówkę z 30 mm gwintem, przeznaczoną do użytku ze sprzętem medycznym, spełniającą wymogi normy ISO 5145, oraz regulator ciśnienia, który przyjmuje ciśnienie co najmniej równe wartości 1,5 maksymalnego ciśnienia operacyjnego w butli z gazem (155 barów),
- regulator ciśnienia należy przed każdym użyciem dokładnie opróżnić, przeczyszczając mieszaniną azotu z tlenkiem azotu, aby zapobiec wziewaniu dwutlenku azotu,
- regulatora ciśnienia nie należy dokręcać obcęgami ze względu na możliwość uszkodzenia uszczelki.

Cały sprzęt, w tym złącza, przewody i obwody, stosowany podczas podawania tlenu azotu, musi być wykonany z materiałów kompatybilnych z gazem. Biorąc pod uwagę korozję, system podawania można podzielić na dwie strefy: 1) od butli z gazem do nawilżacza (suchy gaz) oraz 2) od nawilżacza do wylotu (gaz wilgotny, który może zawierać NO₂). Badania wykazały, że suche mieszaniny tlenu azotu mogą być stosowane z większością materiałów. Jednakże obecność dwutlenku azotu i wilgoci prowadzi do powstania żrącej atmosfery. Spośród metalowych materiałów konstrukcyjnych zalecić można wyłącznie stal nierdzewną. Do badanych polimerów, które można stosować w systemach podawania tlenu azotu, zaliczyć można polietylen (PE) i polipropylen (PP). Nie wolno używać kauczuku butylowego, poliamidu i poliuretanu. Z czystym tlenkiem azotu oraz innymi gazami powodującymi korozję powszechnie stosowano politrifluorochloroetylen, kopolimer heksafluoropropenu i winylidenu oraz politetrafluoroetylen. Uznano, że są w takim stopniu obojętne, iż nie wymagają badań.

Montaż rurociągu tlenu azotu ze stacjami zasilania, stałymi sieciami i urządzeniami końcowymi jest zabroniony.

Zasadniczo nie ma konieczności usuwania nadmiaru gazu, jednakże należy pamiętać o jakości powietrza w miejscu pracy, a śladowe stężenia NO lub NO₂/NO_x nie mogą przekraczać ustalonych krajowych limitów ekspozycji. Przypadkowa ekspozycja personelu szpitala na produkt leczniczy INOmax związana była z występowaniem działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Butle wyposażone w standardowe pokrętko zaworu nie mogą być stosowane z systemem podawania INOmax DSIR.

Instrukcja usuwania butli z gazem

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. Puste butle z gazem odbiera dostawca.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/08/2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01/06/2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeżeli daty przełożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania produktu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z odpowiednimi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zapewnić, aby w momencie wprowadzenia nowego wskazania do stosowania produktu leczniczego wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy mogą stosować i (lub) przepisywać produkt leczniczy INOmax jako część terapii okołoperacyjnego lub pooperacyjnego nadciśnienia płucnego u dorosłych i dzieci w przypadku operacji serca, zostali wyposażeni w zestaw edukacyjny.

Zestaw edukacyjny powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta dotyczące produktu leczniczego INOmax

- Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia

Materiały edukacyjne powinny zawierać informacje dotyczące następujących głównych elementów:

- Ryzyko nawrotu i środki ostrożności do stosowania podczas przerywania terapii
- Zagrożenia związane z nagłym przerwaniem terapii z zastosowaniem produktu leczniczego INOmax w przypadku poważnej usterki systemu podawania oraz sposoby zapobiegania
- Monitorowanie stężenia methemoglobiny
- Monitorowanie powstawania NO₂
- Potencjalne ryzyko wystąpienia krwawienia i zaburzeń hemostazy
- Potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi rozszerzającymi naczynia krwionośne działającymi na cGMP lub cAMP

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Butla z gazem o pojemności 2 litrów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony
Tlenek azotu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Tlenek azotu (NO) w stężeniu 400 ppm mol/mol.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także azot.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Gaz medyczny sprężony

Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem dziecku produktu leczniczego, rodzic lub opiekun dziecka powinien dokładnie zapoznać się ze wskazaniem i ostrzeżeniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem przechowywać w pozycji pionowej w pomieszczeniach posiadających odpowiednią wentylację.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. W celu pozbycia się butli z gazem należy zwrócić je dostawcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Linde Healthcare AB,
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/194/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Butla z gazem o pojemności 10 litrów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony
Tlenek azotu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Tlenek azotu (NO) w stężeniu 400 ppm mol/mol.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także azot.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Gaz medyczny sprężony

Dziesięciolitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem dziecku produktu leczniczego, rodzic lub opiekun dziecka powinien dokładnie zapoznać się ze wskazaniem i ostrzeżeniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem przechowywać w pozycji pionowej w pomieszczeniach posiadających odpowiednią wentylację.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. W celu pozbycia się butli z gazem należy zwrócić je dostawcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Linde Healthcare AB,
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/194/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Butla z gazem o pojemności 2 litrów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony
Tlenek azotu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Tlenek azotu (NO) w stężeniu 800 ppm mol/mol.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także azot.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Gaz medyczny sprężony

Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem dziecku produktu leczniczego, rodzic lub opiekun dziecka powinien dokładnie zapoznać się ze wskazaniem i ostrzeżeniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem przechowywać w pozycji pionowej w pomieszczeniach posiadających odpowiednią wentylację.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. W celu pozbycia się butli z gazem należy zwrócić je dostawcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Linde Healthcare AB,
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/194/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Butla z gazem o pojemności 10 litrów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony
Tlenek azotu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Tlenek azotu (NO) w stężeniu 800 ppm mol/mol.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także azot.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Gaz medyczny sprężony

Dziesięcilitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie dotchawicze i dooskrzelowe

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem dziecku produktu leczniczego, rodzic lub opiekun dziecka powinien dokładnie zapoznać się ze wskazaniami i ostrzeżeniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami pod ciśnieniem.

Butle z gazem przechowywać w pozycji pionowej w pomieszczeniach posiadających odpowiednią wentylację.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. W celu pozbycia się butli z gazem należy zwrócić je dostawcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/194/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony

Tlenek azotu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek INOmax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INOmax
3. Jak stosować lek INOmax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek INOmax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek INOmax i w jakim celu się go stosuje

Lek INOmax zawiera tlenek azotu, gaz stosowany w leczeniu:

- noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową, czyli niewydolnością płuc związaną ze zbyt wysokim ciśnieniem krwi w płucach. Stosowana w inhalacji mieszanina gazowa może poprawić przepływ krwi w płucach, co z kolei może zwiększyć ilość tlenu doprowadzanego do krwi.
- noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat oraz osób dorosłych z wysokim ciśnieniem krwi w płucach związanym z operacją serca. Ta mieszanina gazowa może poprawić czynność serca i zwiększyć przepływ krwi przez płuca, co może pomóc zwiększyć ilość tlenu docierającą do krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INOmax

Kiedy nie stosować leku INOmax

- Jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma uczulenie (nadwrażliwość) na tlenek azotu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku INOmax. (Patrz punkt 6 „Inne informacje”, gdzie znajduje się pełny wykaz substancji pomocniczych).
- Jeśli pacjent został poinformowany, że występują u niego zaburzenia krążenia w obrębie serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Wziewny tlenek azotu może nie być zawsze skuteczny, dlatego można rozważyć innego rodzaju terapię dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

Wziewny tlenek azotu może wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Będzie to monitorowane w próbkach krwi i w razie potrzeby dawka wziewnego tlenu azotu będzie zmniejszona.

Tlenek azotu może wchodzić w reakcję z tlenem, tworząc dwutlenek azotu, który może powodować podrażnienie dróg oddechowych. Lekarz będzie monitorował stężenie dwutlenku azotu i w razie wystąpienia zwiększonych stężeń dawka leku INOmax zostanie odpowiednio zmniejszona.

Wziewny tlenek azotu może w niewielkim stopniu wpływać na płytki krwi (komórki odpowiadające za krzepnięcie krwi), dlatego należy obserwować wszelkie oznaki krwawienia lub krwiaków. W przypadku zauważenia oznak lub objawów, które mogą być związane z krwawieniem, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Nie zauważono żadnego wpływu wziewnego tlenu azotu u noworodków z wadą w postaci niepełnej przepony, tj. wrodzonej przepukliny przeponowej.

U noworodków ze szczególnymi wadami serca (wrodzonymi wadami serca) wziewny tlenek azotu może doprowadzić do pogorszenia krążenia.

Notowano przypadki zatrzymania płynów w płucach, związanego ze stosowaniem tlenu azotu u pacjentów z chorobą wywołaną zablokowaniem lub zwężeniem żył w płucach. Jeśli u pacjenta (dorosłego lub dziecka) występują duszności lub trudności w oddychaniu, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci

Leku INOmax nie należy stosować u wcześniaków urodzonych < 34. tygodnia ciąży.

Inne leki i INOmax

Lekarz zdecyduje, kiedy zastosować u pacjenta dorosłego lub dziecka lek INOmax w skojarzeniu z innymi lekami, i będzie ściśle monitorować leczenie.

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Należy do nich: prylokaina (miejscowy środek znieczulający stosowany do łagodzenia bólu w przypadku zabiegów bolesnych w niewielkim stopniu, np. szycia oraz niewielkich zabiegów chirurgicznych lub diagnostycznych) lub nitrogliceryna (stosowana w leczeniu bólu w klatce piersiowej). Lekarz sprawdzi, czy podczas przyjmowania tych leków krew przenosi wystarczające ilości tlenu.

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie leku INOmax w trakcie ciąży i karmienia piersią nie jest zalecane.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem INOmax należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu ciąży lub karmieniu piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

Lek INOmax zawiera azot.

3. Jak stosować lek INOmax

Lekarz ustali właściwą dawkę leku INOmax i wprowadzi lek INOmax do płuc pacjenta dorosłego lub dziecka za pomocą systemu służącego do podawania tego gazu. System ten zapewnia doprowadzenie właściwej ilości tlenu azotu dzięki rozcieńczeniu leku INOmax tlenem/mieszaniną powietrza bezpośrednio przed podaniem pacjentowi.

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dorosłego lub dziecka systemy do podawania leku INOmax wyposażone są w mierniki, które na bieżąco dokonują pomiarów ilości tlenu azotu, tlenu i dwutlenku azotu (związku chemicznego powstającego po zmieszaniu tlenu azotu i tlenu) dostarczanych do płuc.

Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent dorosły lub dziecko będzie leczony lekiem INOmax.

Lek INOmax jest podawany w dawce 10 do 20 ppm, (dawka maksymalna to 20 ppm u dzieci i 40 ppm u dorosłych) części na milion gazu wdychanego przez pacjenta dorosłego lub dziecko. Należy poszukać najmniejszej skutecznej dawki. Wymagane jest zwykle, aby leczenie trwało około 4 dni u noworodków z niewydolnością płuc związaną z podwyższonym ciśnieniem krwi w płucach. U dzieci i dorosłych z wysokim ciśnieniem krwi w płucach związanym z operacją serca lek INOmax jest zwykle podawany przez 24-48 godzin. Jednakże terapia lekiem INOmax może trwać dłużej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku INOmax

Zbyt duże ilości wziętego tlenu azotu mogą wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Będzie to monitorowane w próbkach krwi i w razie konieczności dawka leku INOmax zostanie zmniejszona. Należy rozważyć podanie takich leków, jak witamina C, błękit metylenowy, lub transfuzję krwi, aby poprawić zdolność krwi do przenoszenia tlenu.

Przerwanie stosowania leku INOmax

Leczenia lekiem INOmax nie należy przerywać nagle. Wiadomo, że w przypadku nagłego przerwania leczenia lekiem INOmax bez wcześniejszego zmniejszenia dawki może wystąpić niskie ciśnienie krwi lub ponowny wzrost ciśnienia w płucach.

Pod koniec leczenia lekarz będzie stopniowo zmniejszał dawkę leku INOmax podawaną pacjentowi dorosłemu lub dziecku tak, że krążenie w płucach może przystosować się do tlenu/powietrza bez leku INOmax. Dlatego kończenie terapii lekiem INOmax u pacjenta dorosłego lub dziecka może potrwać dzień lub dwa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz będzie dokładnie badał pacjenta dorosłego lub dziecko, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (*dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10*) w związku z terapią lekiem INOmax należą:

- Mała liczba płytek krwi.

Do działań niepożądanych występujących często (*dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 100*) w związku z terapią lekiem INOmax należą:

- Niskie ciśnienie krwi, zmniejszenie ilości powietrza w płucu lub zapadnięcie płuca.

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często (*dotyczą od 1 pacjenta na 100 do 1 pacjenta na 1000*) należą:

- Zwiększenie stężenia methemoglobiny, a zatem zmniejszona zdolność krwi do przenoszenia tlenu.

Do działań niepożądanych, które mogą wystąpić, ale częstość ich występowania nie jest znana (*częstości występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych*), należą:

- Bradykardia (niska częstość akcji serca) lub za mała ilość tlenu we krwi (niedotlenienie/hipoksemia) w wyniku nagłego przerwania leczenia.

- Ból głowy, zawroty głowy, suchość w gardle lub duszność po przypadkowej ekspozycji na tlenek azotu w powietrzu w otoczeniu (np. po wycieku ze sprzętu lub butli).

Jeśli podczas przebywania w pobliżu dziecka otrzymującego produkt leczniczy INOmax wystąpi ból głowy, należy niezwłocznie poinformować personel.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, nawet po zakończeniu leczenia w szpitalu, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek INOmax

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Terapię lekiem INOmax może stosować i prowadzić wyłącznie personel szpitala.

- Butle z produktem leczniczym INOmax należy przechowywać zabezpieczone, aby uniknąć przewrócenia i możliwego spowodowania urazu.
- Lek INOmax powinien być stosowany i podawany wyłącznie przez personel przeszkolony specjalnie w zakresie stosowania i postępowania z lekiem INOmax.

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami z gazem pod ciśnieniem.

Przechowywanie w szpitalu odbywa się pod nadzorem osób do tego upoważnionych. Butle z gazem należy przechowywać w pomieszczeniach z odpowiednią wentylacją lub w posiadających odpowiednią wentylację pomieszczeniach gospodarczych na zewnątrz, zapewniających zabezpieczenie przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu takim należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butlę z gazem należy umieścić w miejscu wyposażonym w odpowiedni sprzęt i zabezpieczyć w pozycji pionowej przy użyciu stosownego materiału.

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. Puste butle z gazem odbiera dostawca.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek INOmax

Substancją czynną leku INOmax jest tlenek azotu 400 ppm mol/mol. Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięciolitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Innym składnikiem jest azot.

Jak wygląda lek INOmax i co zawiera opakowanie

Gaz medyczny sprężony

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Lek INOmax jest dostępny w butlach aluminiowych o pojemności 2 litrów i 10 litrów.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu> .

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medyczny sprężony

Tlenek azotu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek INOmax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INOmax
3. Jak stosować lek INOmax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek INOmax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek INOmax i w jakim celu się go stosuje

Lek INOmax zawiera tlenek azotu, gaz stosowany w leczeniu:

- noworodków z hipoksyjną niewydolnością oddechową, czyli niewydolnością płuc związaną ze zbyt wysokim ciśnieniem krwi w płucach. Stosowana w inhalacji mieszanina gazowa może poprawić przepływ krwi w płucach, co z kolei może zwiększyć ilość tlenu doprowadzanego do krwi.
- noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat oraz osób dorosłych z wysokim ciśnieniem krwi w płucach związanym z operacją serca. Ta mieszanina gazowa może poprawić czynność serca i zwiększyć przepływ krwi przez płuca, co może pomóc zwiększyć ilość tlenu docierającego do krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INOmax

Kiedy nie stosować leku INOmax

- Jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma uczulenie (nadwrażliwość) na tlenek azotu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku INOmax. (Patrz punkt 6 „Inne informacje”, gdzie znajduje się pełny wykaz substancji pomocniczych).
- Jeśli pacjent został poinformowany, że występują u niego zaburzenia krążenia w obrębie serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Wziewny tlenek azotu może nie być zawsze skuteczny, dlatego można rozważyć innego rodzaju terapię dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

Wziewny tlenek azotu może wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Będzie to monitorowane w próbkach krwi i w razie potrzeby dawka wziewnego tlenu azotu będzie zmniejszona.

Tlenek azotu może wchodzić w reakcję z tlenem, tworząc dwutlenek azotu, który może powodować podrażnienie dróg oddechowych. Lekarz będzie monitorował stężenie dwutlenku azotu i w razie wystąpienia zwiększonych stężeń dawka leku INOmax zostanie odpowiednio zmniejszona.

Wziwenny tlenek azotu może w niewielkim stopniu wpływać na płytki krwi (komórki odpowiadające za krzepnięcie krwi), dlatego należy obserwować wszelkie oznaki krwawienia lub krwiaków. W przypadku zauważenia oznak lub objawów, które mogą być związane z krwawieniem, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Nie zauważono żadnego wpływu wzięwnego tlenku azotu u noworodków z wadą w postaci niepełnej przepony, tj. wrodzonej przepukliny przeponowej.

U noworodków ze szczególnymi wadami serca (wrodzonymi wadami serca) wzięwny tlenek azotu może doprowadzić do pogorszenia krążenia.

Notowano przypadki zatrzymania płynów w płucach, związanego ze stosowaniem tlenku azotu u pacjentów z chorobą wywołaną zablokowaniem lub zwężeniem żył w płucach. Jeśli u pacjenta (dorosłego lub dziecka) występują duszności lub trudności w oddychaniu, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci

Leku INOmax nie należy stosować u wcześniaków urodzonych < 34. tygodnia ciąży.

Inne leki i INOmax

Lekarz zdecyduje, kiedy zastosować u pacjenta dorosłego lub dziecka lek INOmax w skojarzeniu z innymi lekami, i będzie ściśle monitorować leczenie.

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Należy do nich: prylokaina (miejscowy środek znieczulający stosowany do łagodzenia bólu w przypadku zabiegów bolesnych w niewielkim stopniu, np. szycia oraz niewielkich zabiegów chirurgicznych lub diagnostycznych) lub nitrogliceryna (stosowana w leczeniu bólu w klatce piersiowej). Lekarz sprawdzi, czy podczas przyjmowania tych leków krew przenosi wystarczające ilości tlenu.

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie leku INOmax w trakcie ciąży i karmienia piersią nie jest zalecane.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem INOmax należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu ciąży lub karmieniu piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nieistotny.

Lek INOmax zawiera azot

3. Jak stosować lek INOmax

Lekarz ustali właściwą dawkę leku INOmax i wprowadzi lek INOmax do płuc pacjenta dorosłego lub dziecka za pomocą systemu służącego do podawania tego gazu. System ten zapewnia doprowadzenie

właściwej ilości tlenu azotu dzięki rozcieńczeniu leku INOmax tlenem/mieszaniną powietrza bezpośrednio przed podaniem pacjentowi.

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dorosłego lub dziecka systemy do podawania leku INOmax wyposażone są w mierniki, które na bieżąco dokonują pomiarów ilości tlenu azotu, tlenu i dwutlenku azotu (związku chemicznego powstającego po zmieszaniu tlenu azotu i tlenu) dostarczanych do płuc.

Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent dorosły lub dziecko będzie leczony lekiem INOmax.

Lek INOmax jest podawany w dawce 10 do 20 ppm, (dawka maksymalna to 20 ppm u dzieci i 40 ppm u dorosłych) części na milion gazu wdychanego przez pacjenta dorosłego lub dziecko. Należy poszukać najmniejszej skutecznej dawki. Wymagane jest zwykle, aby leczenie trwało około 4 dni u noworodków z niewydolnością płuc związaną z podwyższonym ciśnieniem krwi w płucach. U dzieci i dorosłych z wysokim ciśnieniem krwi w płucach związanym z operacją serca lek INOmax jest zwykle podawany przez 24-48 godzin. Jednakże terapia lekiem INOmax może trwać dłużej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku INOmax

Zbyt duże ilości wziętego tlenu azotu mogą wpływać na zdolność krwi do przenoszenia tlenu. Będzie to monitorowane w próbkach krwi i w razie konieczności dawka leku INOmax zostanie zmniejszona. Należy rozważyć podanie takich leków jak witamina C, błękit metylenowy, lub transfuzję krwi, aby poprawić zdolność krwi do przenoszenia tlenu.

Przerwanie stosowania leku INOmax

Leczenia lekiem INOmax nie należy przerywać nagle. Wiadomo, że w przypadku nagłego przerwania leczenia lekiem INOmax bez wcześniejszego zmniejszenia dawki może wystąpić niskie ciśnienie krwi lub ponowny wzrost ciśnienia w płucach.

Pod koniec leczenia lekarz będzie stopniowo zmniejszał dawkę leku INOmax podawaną pacjentowi dorosłemu lub dziecku tak, że krążenie w płucach może przystosować się do tlenu/powietrza bez leku INOmax. Dlatego kończenie terapii lekiem INOmax u pacjenta dorosłego lub dziecka może potrwać dzień lub dwa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz będzie dokładnie badał pacjenta dorosłego lub dziecko, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (*dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 10*) w związku z terapią lekiem INOmax należy:

- Mała liczba płytek krwi.

Do działań niepożądanych występujących często (*dotyczą więcej niż 1 pacjenta na 100*) w związku z terapią lekiem INOmax należą:

- Niskie ciśnienie krwi, zmniejszenie ilości powietrza w płucu lub zapadnięcie płuca.

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często (*dotyczą od 1 pacjenta na 100 do 1 pacjenta na 1000*) należą:

- Zwiększenie stężenia methemoglobiny, a zatem zmniejszona zdolność krwi do przenoszenia tlenu.

Do działań niepożądanych, które mogą wystąpić, ale częstość ich występowania nie jest znana (*częstości występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych*), należą:

- Bradykardia (niska częstość akcji serca) lub za mała ilość tlenu we krwi (niedotlenienie/hipoksemia) w wyniku nagłego przerwania leczenia.
- Ból głowy, zawroty głowy, suchość w gardle lub duszność po przypadkowej ekspozycji na tlenek azotu w powietrzu w otoczeniu (np. po wycieku ze sprzętu lub butli).

Jeśli podczas przebywania w pobliżu dziecka otrzymującego produkt leczniczy INOmax wystąpi ból głowy, należy niezwłocznie poinformować personel.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, nawet po zakończeniu leczenia w szpitalu, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania”, wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek INOmax

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Terapię lekiem INOmax może stosować i prowadzić wyłącznie personel szpitala.

- Butle z produktem leczniczym INOmax należy przechowywać zabezpieczone, aby uniknąć przewrócenia i możliwego spowodowania urazu.
- Lek INOmax powinien być stosowany i podawany wyłącznie przez personel przeszkolony specjalnie w zakresie stosowania i postępowania z lekiem INOmax.

Należy stosować się do wszelkich przepisów dotyczących obchodzenia się z pojemnikami z gazem pod ciśnieniem.

Przechowywanie w szpitalu odbywa się pod nadzorem osób do tego upoważnionych. Butle z gazem należy przechowywać w pomieszczeniach z odpowiednią wentylacją lub w posiadających odpowiednią wentylację pomieszczeniach gospodarczych na zewnątrz, zapewniających zabezpieczenie przed deszczem i bezpośrednim działaniem słońca.

Butle z gazem należy chronić przed wstrząsami, upadkiem lub przewróceniem, utleniającymi i łatwopalnymi materiałami, wilgocią oraz źródłami ciepła lub zapłonu.

Przechowywanie w aptece szpitalnej

Butle z gazem należy przechowywać w przewiewnych, czystych i zamykanych na klucz pomieszczeniach, przeznaczonych wyłącznie do przechowywania gazów leczniczych. W pomieszczeniu takim należy wydzielić osobne miejsce na butle z gazem zawierające tlenek azotu.

Przechowywanie na oddziałach medycznych

Butlę z gazem należy umieścić w miejscu wyposażonym w odpowiedni sprzęt i zabezpieczyć w pozycji pionowej przy użyciu stosownego materiału.

Nie wyrzucać opróżnionych butli z gazem. Puste butle z gazem odbiera dostawca.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek INOmax

Substancją czynną leku INOmax jest tlenek azotu 800 ppm mol/mol. Dwulitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 307 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Dziesięciolitrowa butla z gazem napełniona pod ciśnieniem bezwzględnym 155 barów daje 1535 litrów gazu pod ciśnieniem 1 bara w temperaturze 15°C.

Innym składnikiem jest azot.

Jak wygląda lek INOmax i co zawiera opakowanie

Gaz medyczny sprężony

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dwulitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i standardowym pokrętkiem zaworu.

Dziesięciolitrowa aluminiowa butla z gazem (powierzchnia wokół szyjki w kolorze niebieskozielonym i biały korpus), napełniona pod ciśnieniem 155 barów, wyposażona w zawór nadciśnieniowy (ciśnienie resztkowe) ze stali nierdzewnej ze specjalną końcówką wylotową i pokrętkiem zaworu wyposażonym w urządzenie INOmeter.

Lek INOmax jest dostępny w butlach aluminiowych o pojemności 2 litrów i 10 litrów.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Szwecja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Linde Medica 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
Skanstes iela 25_
LV - 1013 Rīga
Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu> .

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Linde Gas s.r.o.
Tuhovská 3
SK - 831 06 Bratislava
Tel: +421 800 154 633
sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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