

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Oxid de azot (NO) 400 ppm mol/mol.

Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal comprimat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

INOmax, împreună cu dispozitivul de ventilație artificială și alte substanțe active corespunzătoare, este indicat

- în tratamentul nou-născuților cu gestație ≥ 34 săptămâni cu insuficiență respiratorie hipoxică asociată cu semne clinice sau ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, pentru a ameliora oxigenarea și reduce nevoia de oxigenare prin membrană extracorporală.
- în cadrul tratamentului hipertensiunii pulmonare peri- și postoperatorii la adulți și nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în asociere cu intervenții chirurgicale cardiace, pentru scăderea selectivă a tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea funcției ventriculare drepte și a oxigenării.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHNN)

Prescrierea oxidului de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în terapie intensivă neonatală. Prescrierea trebuie limitată la acele secții pentru nou-născuți care au beneficiat de instruire adecvată în ceea ce privește utilizarea unui sistem de alimentare cu oxid de azot. INOmax trebuie administrat doar conform prescripției unui neonatolog.

INOmax trebuie utilizat la nou-născuți ventilați care pot necesita ventilație artificială > 24 de ore. INOmax trebuie utilizat doar după ce asistența respiratorie a fost optimizată. Acest lucru include optimizarea presiunii/volumului tidal și restabilirea pulmonară (surfactant, frecvență ventilatorie crescută și presiune expiratorie finală pozitivă).

Hipertensiune pulmonară asociată chirurgiei cardiace

Prescrierea oxidului de azot trebuie efectuată de către un medic cu experiență în anestezia și terapie intensivă cardiotoracică. Prescrierea trebuie limitată la unitățile cardiotoracice care au beneficiat de instruire adecvată în utilizarea unui sistem de alimentare cu oxid de azot. INOmax trebuie administrat numai conform recomandărilor unui anestezist sau ale unui medic specializat în terapie intensivă.

Doze

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHNN) Doza maximă recomandată de INOmax este de 20 ppm și această doză nu trebuie depășită. În cadrul studiilor clinice pivot, doza inițială a fost de 20 ppm. Începând cât mai curând posibil și în 4-24 ore de terapie, doza trebuie scăzută la 5 ppm, cu condiția ca oxigenarea arterială să fie adecvată la această doză mai mică. Tratamentul cu oxid de azot inhalat trebuie menținut la 5 ppm până când se produce o ameliorare în oxigenarea nou-născutului, astfel încât FiO_2 (fracția oxigenului inspirat) $< 0,60$.

Tratamentul poate fi menținut timp de până la 96 de ore sau până când a dispărut desaturarea primară a oxigenului și nou-născutul este gata să fie scos de la terapia cu INOmax. Durata tratamentului este variabilă, dar în general este mai mică de patru zile. În cazul eșecurilor privind răspunsul la oxidul de azot inhalat, vezi pct. 4.4.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea INOmax după ce ventilația artificială este redusă substanțial sau după 96 de ore de terapie. Când se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu oxid de azot inhalat, doza trebuie redusă la 1 ppm timp de 30 de minute până la o oră. Dacă nu are loc nici o schimbare în oxigenare în timpul administrării de INOmax la 1 ppm, FiO_2 trebuie crescută cu 10%, tratamentul cu INOmax trebuie întrerupt, iar nou-născuții monitorizați îndeaproape pentru a se detecta semne de hipoxemie. Dacă oxigenarea scade cu $> 20\%$, tratamentul cu INOmax trebuie reluat la 5 ppm, iar întreruperea terapiei cu INOmax trebuie reconsiderată după 12 până la 24 de ore. Sugarii care nu pot fi scoși de la tratamentul cu INOmax într-un interval de 4 zile trebuie supuși unei diagnosticări atente pentru alte boli.

Hipertensiunea pulmonară asociată chirurgiei cardiace

INOmax trebuie utilizat numai după optimizarea asistenței de conservare (menținere a funcțiilor vitale). În cadrul studiilor clinice, INOmax a fost administrat în asociere cu alte regimuri de tratament în mediul perioperator, incluzând medicamente inotropice și vasoactive. INOmax trebuie administrat în condiții de monitorizare atentă a hemodinamicii și oxigenării.

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani
Doza inițială de oxid de azot inhalat este de 10 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 20 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Datele clinice care confirmă doza sugerată în grupa de vârstă 12-17 ani sunt limitate.

Adulți

Doza inițială de oxid de azot inhalat este de 20 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 40 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Efectele oxidului de azot inhalat sunt rapide, scăderea tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea oxigenării fiind observate în decurs de 5-20 de minute. În cazul unui răspuns insuficient, doza poate fi titrată după minim 10 minute.

Trebuie analizată posibilitatea întreruperii tratamentului dacă nu se observă efecte fiziologice benefice după o probă terapeutică cu durata de 30 minute.

Tratamentul poate fi inițiat în orice moment perioperator pentru scăderea tensiunii arteriale pulmonare. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost adesea inițiat înainte de separarea de bypass-ul cardiopulmonar. Oxidul de azot (NO) inhalat a fost administrat pe perioade de timp de până la 7 zile în mediul perioperator, dar duratele frecvente de tratament sunt de 24-48 de ore.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea INOmax de îndată ce hemodinamica a fost stabilizată, în asociere cu întreruperea ventilației artificiale și a asistenței inotropice. Întreruperea terapiei cu oxid de azot inhalat trebuie efectuată treptat. Doza trebuie redusă pas cu pas până la 1 ppm în decurs de 30 de minute, cu o observare atentă a tensiunii arteriale sistemice și centrale, și apoi întreruptă.

Întreruperea trebuie încercată cel puțin la fiecare 12 ore când pacientul este stabil la o doză scăzută de INOmax.

Întreruperea prea rapidă a terapiei cu oxid de azot inhalat prezintă riscul unei noi creșteri a tensiunii arteriale pulmonare urmate de instabilitate circulatorie.

Copii

Siguranța și eficacitatea INOmax la sugarii prematuri cu vârstă gestațională mai mică de 34 săptămâni nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Pentru uz endotraheopulmonar.

Oxidul de azot este administrat pacientului prin ventilație mecanică după diluarea cu un amestec de oxigen/aer utilizându-se un sistem de alimentare cu oxid de azot aprobat (marcat CE). Înainte de inițierea tratamentului, în timpul instalării, asigurați-vă că setarea dispozitivului corespunde concentrației de gaz din butelie.

Sistemul de alimentare trebuie să furnizeze o concentrație constantă de INOmax inhalat indiferent de ventilator. Cu un ventilator neonatal cu flux continuu, acest lucru se poate realiza prin infuzarea unui debit scăzut de INOmax în membrul inspirator al circuitului de ventilație artificială. Ventilația neonatală cu flux intermitent poate fi asociată cu valori extreme ale concentrației de oxid de azot. Sistemul de alimentare cu oxid de azot pentru ventilație cu flux intermitent trebuie să fie adecvat pentru a evita valorile extreme ale concentrației de oxid de azot.

Concentrația de INOmax inspirat trebuie măsurată continuu în membrul inspirator al circuitului din apropierea pacientului. Concentrația de dioxid de azot (NO_2) și FiO_2 trebuie de asemenea măsurate în același loc utilizându-se echipamente de monitorizare calibrate și aprobate (marcate CE). Pentru siguranța pacientului, trebuie setate alarme corespunzătoare pentru INOmax (± 2 ppm din doza prescrisă), NO_2 (1 ppm) și FiO_2 ($\pm 0,05$). Presiunea gazului în butelia cu INOmax trebuie afișată pentru a permite înlocuirea la timp a buteliei fără întreruperi accidentale ale tratamentului și butelii cu gaz de rezervă trebuie să fie disponibile pentru a asigura o înlocuire promptă. Tratamentul cu INOmax trebuie să fie disponibil pentru ventilație manuală, precum aspirație, transportul pacientului și resuscitare.

În cazul unei defectări a sistemului sau al unei căderi de curent la priza de perete, trebuie să fie disponibile o sursă de rezervă de alimentare cu energie pe baterie și un sistem de alimentare cu oxid de azot de schimb. Sursa de curent a echipamentelor de monitorizare trebuie să fie independentă de funcția dispozitivului de alimentare.

Limita superioară de expunere (expunerea medie) la oxid de azot pentru personal definită de legislația muncii este de 25 ppm pentru 8 ore (30 mg/m^3) în majoritatea țărilor, iar limita corespunzătoare pentru NO_2 este de 2-3 ppm ($4-6 \text{ mg/m}^3$).

Instruire cu privire la administrare

Elementele cheie care trebuie incluse în instruirea personalului din spital sunt următoarele.

Instalare și conexiuni corecte

- Conexiunile la butelia cu gaz și la circuitul de ventilație artificială a pacientului

Operare

- Procedura listei de verificare înainte de utilizare (o serie de măsuri necesare imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient pentru a se asigura că sistemul funcționează în mod corespunzător și că acesta este curățat de NO₂)
- Setarea dispozitivului la concentrația corectă de oxid de azot care trebuie administrată
- Setarea monitoarelor de NO, NO₂ și O₂ la limitele superioare și inferioare de alarmă
- Utilizarea sistemului de alimentare de rezervă manual
- Proceduri pentru schimbarea corectă a cilindrilor cu gaz și a sistemului de purjare
- Alarmer pentru acțiuni de depanare
- Calibrarea monitoarelor de NO, NO₂ și O₂
- Proceduri lunare de verificare a performanțelor sistemului

Monitorizarea formării de methemoglobină (MetHb)

Se cunoaște faptul că nou-născuții și sugarii prezintă o activitate diminuată a reductazei MetHb în comparație cu adulții. Concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu INOmax, utilizându-se un analizor care poate distinge în mod fiabil hemoglobina fetală de methemoglobină. Dacă este > 2,5%, doza de INOmax trebuie scăzută și poate fi avută în vedere administrarea unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen. Deși este neobișnuită creșterea semnificativă a concentrației de methemoglobină dacă primul nivel este scăzut, este prudentă repetarea măsurătorilor methemoglobinei în fiecare zi sau din două în două zile.

La adulții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu INOmax. Dacă fracția de methemoglobină crește la un nivel care poate compromite administrarea adecvată a oxigenului, doza de INOmax trebuie scăzută și poate fi avută în vedere administrarea unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen.

Monitorizarea formării de dioxid de azot (NO₂)

Imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient, trebuie să se aplice procedura corespunzătoare de curățare a sistemului de NO₂. Concentrația de NO₂ trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil și întotdeauna < 0,5 ppm. Dacă NO₂ este > 0,5 ppm, sistemul de alimentare trebuie evaluat pentru a se detecta o eventuală funcționare inadecvată, analizorul de NO₂ trebuie recalibrat, iar INOmax și/sau FiO₂ trebuie reduse dacă este posibil. Dacă are loc o modificare neașteptată a concentrației de INOmax, sistemul de alimentare trebuie evaluat pentru a se detecta o eventuală funcționare inadecvată, iar analizorul trebuie recalibrat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nou-născuții cunoscuți a fi dependenți de șunt sanguin dreapta - stânga sau stânga - dreapta semnificativ.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Răspuns inadecvat

Dacă se consideră că răspunsul clinic este inadecvat la 4-6 ore de la inițierea tratamentului cu INOmax, trebuie avute în vedere următoarele:

Pentru pacienții care vor fi trimiși la un alt spital, pentru a preveni agravarea stării lor la întreruperea acută a tratamentului cu INOmax, trebuie să se asigure disponibilitatea oxidului de azot în timpul transportului. Măsuri de urgență, precum oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO), dacă există, trebuie avute în vedere în situația unei deteriorări continue sau a lipsei ameliorării, definite de criterii pe baza circumstanțelor locale.

Grupe speciale de pacienți

În cadrul studiilor clinice, nu s-a demonstrat eficacitatea utilizării de oxid de azot inhalat la pacienții cu hernie diafragmatică congenitală.

Tratamentul cu oxid de azot inhalat poate agrava insuficiența cardiacă în situația unui șunt stânga - dreapta. Aceasta se datorează unei vasodilatații pulmonare nedorite cauzate de inhalarea oxidului de azot, ceea ce duce la o creștere și mai mare a hiperperfuziei pulmonare deja existente, putând cauza astfel insuficiență cardiacă anterogradă sau retrogradă. Prin urmare, se recomandă ca, înainte de administrarea oxidului de azot, să se efectueze cateterismul arterei pulmonare sau examinarea ecocardiografică a hemodinamicii centrale. Oxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu defect cardiac complex, în care tensiunea ridicată din artera pulmonară este importantă pentru menținerea circulației.

De asemenea, oxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție ventriculară stângă compromisă și presiune capilară pulmonară (PCP) crescută la nivelul inițial, întrucât aceștia pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace (de exemplu, edem pulmonar).

Întreruperea tratamentului

Doza de INOmax nu trebuie întreruptă brusc deoarece poate determina creșterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) și/sau la scăderea oxigenării sanguine (PaO_2). Scăderea oxigenării și creșterea PAP se pot produce, de asemenea, la nou-născuții fără un răspuns evident la INOmax. Dezobișnuirea de la oxidul de azot inhalat trebuie efectuată cu precauție. Pentru pacienții transportați la alte unități medicale pentru tratament suplimentar, care necesită continuarea tratamentului cu oxid de azot inhalat, trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura furnizarea continuă de oxid de azot inhalat în timpul transportului. Medicul trebuie să aibă acces, la patul pacientului, la un sistem de alimentare cu oxid de azot de rezervă.

Formarea de methemoglobină

O mare porțiune de oxid de azot pentru inhalare este absorbită sistemic. Producții finali ai oxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul. Concentrațiile de methemoglobină din sânge trebuie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Formarea de NO_2

NO_2 se formează rapid în amestecurile de gaze ce conțin oxid de azot și O_2 , iar oxidul de azot poate astfel cauza inflamații și leziuni ale căilor respiratorii. Doza de oxid de azot trebuie redusă în cazul în care concentrația de dioxid de azot depășește 0,5 ppm.

Efecte asupra trombocitelor

Modelele animale au arătat că oxidul de azot poate interacționa cu hemostaza, având ca rezultat o durată a hemoragiei crescută. Datele referitoare la subiecții umani adulți sunt contradictorii și nu s-a produs nici o creștere a complicațiilor hemoragice în cadrul studiilor randomizate controlate la pacienții neonatali născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică.

Se recomandă monitorizarea periodică a hemostazei și măsurarea timpului de sângerare în timpul administrării INOmax mai mult de 24 ore pacienților cu modificări cantitative sau funcționale ale trombocitelor, cu un factor scăzut de coagulare sau care urmează tratament anticoagulant.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pe baza datelor disponibile, nu se poate exclude o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic cu alte medicamente folosite în tratamentul insuficienței respiratorii hipoxice. Ar putea exista un efect aditiv cu INOmax asupra riscului de dezvoltare a methemoglobinemiei cu substanțe donoare ale oxidului de azot, incluzând nitroprusiat de sodiu și nitroglicerina. INOmax a fost administrat în condiții de siguranță împreună cu tolazolină, dopamină, dobutamină, steroizi, surfactant și ventilație de mare frecvență.

Utilizarea în asociere cu alte vasodilatatoare (de exemplu sildenafil) nu este studiată pe scară largă. Datele disponibile sugerează efecte cumulative asupra circulației centrale, a tensiunii arteriale pulmonare și a performanței ventriculului drept. Asocierea oxidului de azot inhalat cu alte vasodilatatoare care acționează prin intermediul sistemelor cGMP sau cAMP trebuie efectuată cu prudență.

Există un risc crescut de formare a methemoglobinei dacă se administrează substanțe cu tendință cunoscută de mărire a concentrațiilor de methemoglobină concomitent cu oxid de azot (de exemplu, nitrați alchilici și sulfamide). Substanțele cunoscute a cauza niveluri crescute de methemoglobină trebuie astfel utilizate cu precauție în timpul terapiei cu oxid de azot inhalat. Prilocaina, administrată fie pe cale orală, parenterală sau topică, poate cauza methemoglobinemie. Trebuie acționat cu prudență atunci când se administrează INOmax în același timp cu medicamente ce conțin prilocaină.

În prezența oxigenului, oxidul de azot se oxidează rapid în derivați care sunt toxici pentru epiteliul bronșic și membrana alveolo-capilară. Dioxidul de azot (NO_2) este principala substanță formată și poate cauza inflamații și leziuni ale căilor respiratorii. Există, de asemenea, date la animale care sugerează o sensibilitate crescută la infecții ale căilor respiratorii în urma expunerii la concentrații scăzute de NO_2 . În timpul tratamentului cu oxid de azot, concentrația de NO_2 trebuie să fie $< 0,5$ ppm în intervalul de dozare a oxidului de azot < 20 ppm. Dacă, în orice moment, concentrația de NO_2 depășește 1 ppm, doza de oxid de azot trebuie redusă imediat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind monitorizarea NO_2 .

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate despre utilizarea oxidului de azot la gravide. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Nu se cunoaște dacă oxidul de azot se excretă în laptele uman.

INOmax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Întreruperea bruscă a administrării de oxid de azot inhalat poate cauza o reacție de rebound, care constă în scăderea oxigenării și creșterea presiunii arteriale centrale, urmată de scăderea tensiunii arteriale sistemice. Reacția de rebound este cea mai frecventă reacție adversă observată în asociere cu utilizarea clinică a INOmax. Reacția de rebound poate fi observată la începutul, dar și mai târziu în timpul tratamentului.

În cadrul unui studiu clinic (NINOS), grupurile de tratament au fost similare în ceea ce privește incidența și severitatea hemoragiei intracraniene, hemoragiei de Gradul IV, leucomalaciei periventriculare, infarctului cerebral, convulsiiilor care au necesitat terapie cu anticonvulsivante, hemoragiei pulmonare sau hemoragiei gastrointestinale.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse (RAM) care au fost raportate în urma utilizării INOmax fie din studiul CINRGI efectuat la 212 nou-născuți, fie din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului la nou-născuți (cu vârsta ≤ 1 lună). Categoriile de frecvență afișate utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente

($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	-	Methemoglobinemie ^a	-	-	-
Tulburări cardiace	-	-	-	-	-	Bradicardie ^b (în urma întreruperii bruște a terapiei)
Tulburări vasculare	-	Hipotensiune arterială ^{a,b,d}	-	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Atelectazie ^a	-	-	-	Hipoxie ^{b,d} Dispnee ^c Disconfort toracic ^c Uscăciune a gâtului ^c
Tulburări ale sistemului nervos	-	-	-	-	-	Cefalee ^c Amețeală ^c

a: Identificate din studiul clinic

b: Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață.

c: Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață, prezentate de personalul medical în urma expunerii accidentale

d: Date din cadrul supravegherii siguranței după punerea pe piață (Post Marketing Safety Surveillance-PMSS), efecte asociate cu întreruperea bruscă a medicamentului și/sau defectarea sistemului de alimentare. Au fost descrise reacții de rebound rapide precum vasoconstricție pulmonară accentuată și hipoxie în urma întreruperii bruște a tratamentului cu oxid de azot inhalat, precipitând colapsul cardiovascular.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu oxid de azot inhalat poate cauza o creștere a concentrației de methemoglobină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul INOmax se manifestă prin creșteri ale concentrațiilor de methemoglobină și de NO₂. Concentrația crescută de NO₂ poate cauza leziuni pulmonare acute. Creșterea methemoglobinemiei reduce capacitatea sistemului circulator de transport al oxigenului. În cadrul studiilor clinice, concentrațiile de NO₂ > 3 ppm sau concentrațiile de methemoglobină > 7% au fost tratate prin reducerea dozei sau întreruperea INOmax.

Methemoglobinemia care nu dispare după reducerea sau întreruperea terapiei poate fi tratată prin administrarea intravenoasă a vitaminei C, administrarea intravenoasă a albastrului de metilen sau prin transfuzii de sânge, în funcție de situația clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator, codul ATC R07AX01.

Oxidul de azot este un compus produs de numeroase celule din organism. Acesta relaxează mușchiul neted vascular prin legarea guanilat-ciclazei citosolice de hem, activând guanilat-ciclaza și crescând concentrațiile intracelulare de guanozină 3',5'-ciclic monofosfat, care cauzează apoi vasodilatația. Atunci când este inhalat, oxidul de azot produce vasodilatație pulmonară selectivă.

INOmax pare să crească presiunea parțială a oxigenului arterial (PaO_2) prin dilatarea vaselor pulmonare în zonele mai bine ventilate ale plămânului, redistribuind fluxul sanguin pulmonar din regiunile plămânului cu raporturi de ventilație/perfuzie (V/Q) scăzute spre regiunile cu raporturi normale.

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPNN) se produce ca defect de dezvoltare primar sau ca o afecțiune secundară altor boli precum sindromul de aspirație a meconiului (SAM), pneumonie, sepsis, boala membranelor hialine, hernie diafragmatică congenitală (HDC) și hipoplazie pulmonară. În aceste afecțiuni, rezistența vasculară pulmonară (RVP) este ridicată, ceea ce duce la hipoxemie secundară șuntului sanguin dreapta - stânga prin ductul arterial și foramen ovale. La nou-născuții cu PPHN, INOmax poate ameliora oxigenarea (după cum s-a indicat prin creșteri semnificative ale PaO_2).

Eficacitatea INOmax a fost investigată la nou-născuții la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică rezultată dintr-o varietate de etiologii.

În cadrul studiului NINOS, 235 de nou-născuți cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a primi 100% O_2 cu ($n=114$) sau fără ($n=121$) oxid de azot, majoritatea cu o concentrație inițială de 20 ppm cu dezobisnuire pe cât posibil la doze mai mici și o durată medie de expunere de 40 de ore. Obiectivul acestui studiu dublu-orb, randomizat, cu placebo controlat a fost de a determina dacă oxidul de azot inhalat ar reduce incidența decesului și/sau a inițierii oxigenării prin membrană extracorporală (ECMO). Nou-născuții cu un răspuns incomplet la 20 ppm au fost evaluați pentru un răspuns la 80 ppm de oxid de azot sau gaz de control. Incidența combinată a decesului și/sau inițierii ECMO (obiectivul principal definit prospectiv) a arătat un avantaj semnificativ pentru grupul tratat cu oxid de azot (46% față de 64%, $p=0,006$). Datele au mai sugerat lipsa beneficiilor suplimentare pentru doza mai ridicată de oxid de azot. Reacțiile adverse înregistrate s-au produs cu rate de incidență similare la ambele grupuri. Examinările de urmărire la vârsta de 18-24 de luni au fost similare la ambele grupuri cu privire la evaluările mentale, motorii, audiologice și neurologice.

În cadrul studiului CINRGI, 186 de nou-născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică și fără hipoplazie pulmonară au fost randomizați pentru a primi fie INOmax ($n=97$), fie gaz de azot (placebo; $n=89$), cu o doză inițială de 20 ppm redusă la 5 ppm în interval de 4 până la 24 de ore, cu o durată medie de expunere de 44 de ore. Obiectivul principal definit prospectiv a fost primirea de ECMO. Semnificativ mai puțini nou-născuți din grupul tratat cu INOmax au necesitat ECMO față de grupul de control (31% față de 57%, $p<0,001$). Grupul tratat cu INOmax prezenta o oxigenare semnificativ ameliorată, măsurată în funcție de PaO_2 , OI și gradientul alveolar-arterial ($p<0,001$ pentru toți parametrii). Din cei 97 de pacienți tratați cu INOmax, la 2 (2%) administrarea medicamentului de studiu a fost întreruptă datorită concentrațiilor de metemoglobină $>4\%$. Frecvența și numărul de reacții adverse au fost similare la ambele grupuri de studiu.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, se observă frecvent o creștere a tensiunii arteriale pulmonare din cauza vasoconstricției. S-a demonstrat că oxidul de azot inhalat reduce selectiv rezistența vasculară pulmonară și scade hipertensiunea arterială pulmonară. Aceasta poate crește

fracția de ejeție a ventriculului drept. La rândul lor, aceste efecte determină îmbunătățirea circulației sanguine și a oxigenării în circulația pulmonară.

În cadrul studiului INOT27, 795 de sugari prematuri (GA < 29 săptămâni) cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost repartizați randomizat pentru a li se administra fie INOmax (n=395) în doză de 5 ppm, fie azot (placebo n=400), începând cu primele 24 ore de viață, și tratați timp de cel puțin 7 zile, până la 21 de zile. Rezultatul principal, constând în criteriile finale de evaluare a eficacității a combinației decedat sau BPD la VG de 36 săptămâni, nu a fost semnificativ diferit de la un grup la altul, chiar și în cazul ajustării în funcție de vârsta gestațională ca și covariabilă ($p = 0,40$) sau cu greutatea la naștere ca și covariabilă ($p = 0,41$). Incidența generală a hemoragiei intraventriculare a fost de 114 (28,9%) în rândul nou-născuților tratați cu iNO față de 91 (22,9%) în rândul grupului de control. Numărul total de decese în săptămâna 36 a fost puțin mai mare în grupul cu iNO; 53/395 (13,4%) față de 42/397 (10,6%) în grupul de control. Studiul INOT25, care a investigat efectele iNO la nou-născuți prematuri cu hipoxie, nu a indicat o îmbunătățire a numărului de pacienți vii fără BDP. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiei intraventriculare sau a decesului în acest studiu. Studiul BALLR1, care a evaluat, de asemenea, efectele iNO la nou-născuți prematuri, dar în care tratamentul cu iNO a fost inițiat la 7 zile și într-o doză de 20 ppm, a constatat o creștere semnificativă a numărului de nou-născuți vii fără BPD în săptămâna 36 de gestație, 121 (45% față de 95 (35,4%) $p < 0,028$. Nu s-au observat semne ale unei creșteri a reacțiilor adverse în acest studiu.

Oxidul de azot reacționează chimic cu oxigenul formând dioxid de azot.

Oxidul de azot are un electron liber, care face ca molecula să fie reactivă. În țesutul biologic, oxidul de azot poate forma peroxinitrit cu peroxidul (O_2^-), un compus instabil care poate cauza leziuni tisulare prin alte reacții de oxido-reducere. În plus, oxidul de azot are afinitate pentru metaloproteine și poate reacționa de asemenea cu grupările de SH din proteine formând compuși nitrozilici. Nu se cunoaște importanța clinică a reactivității chimice a oxidului de azot în țesuturi. Studiile arată că oxidul de azot prezintă efecte farmacodinamice pulmonare în concentrații de numai 1 ppm în căile respiratorii.

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu INOmax la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiunea pulmonară persistentă și alte boli cardiopulmonare. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica oxidului de azot a fost studiată la adulți. Oxidul de azot este absorbit sistemic în urma inhalării. Cea mai mare parte a acestuia traversează patul capilar pulmonar unde se combină cu hemoglobina care este 60% până la 100% saturată cu oxigen. La acest nivel de saturare cu oxigen, oxidul de azot se combină predominant cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. La un nivel scăzut de saturare cu oxigen, oxidul de azot se poate combina cu deoxihemoglobina pentru a forma temporar nitrozilhemoglobină, care este transformată în oxizi de azot și methemoglobină în urma expunerii la oxigen. În cadrul sistemului pulmonar, oxidul de azot se poate combina cu oxigenul și apa producând dioxid de azot și, respectiv, nitrit, care interacționează cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. Astfel, produsele finale ale oxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul.

Disponerea methemoglobinei a fost investigată în funcție de timp și concentrația de expunere la oxidul de azot la nou-născuții cu insuficiență respiratorie. Concentrațiile de methemoglobină cresc în primele 8 ore de expunere la oxidul de azot. Concentrațiile medii de methemoglobină au rămas sub 1% la grupul cu placebo și la grupurile tratate cu INOmax 5 ppm și 20 ppm, dar au atins aproximativ 5% la grupul tratat cu INOmax 80 ppm. Niveluri de methemoglobină > 7% au fost atinse doar la pacienții care au primit 80 ppm, reprezentând 35% din grup. Timpul mediu de atingere a concentrației maxime de methemoglobină a fost de 10 ± 9 (SD) ore (în medie, 8 ore) la acești 13 pacienți; dar un singur pacient nu a depășit 7% înainte de 40 de ore.

Nitratul a fost identificat ca metabolitul predominant al oxidului de azot excretat în urină, reprezentând > 70% din doza de oxid de azot inhalat. Nitratul este eliminat din plasmă de către rinichi la rate care se apropie de rata de filtrare glomerulară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică în utilizarea clinică.

Toxicitatea după doză unică este legată de anoxia determinată de concentrațiile crescute de methemoglobină.

Oxidul de azot este genotoxic în unele sisteme de testare. Nu au existat dovezi clare ale unui efect carcinogen, la expuneri prin inhalare la doze de până la doza recomandată (20 ppm), la șobolani, timp de 20 h/zi, pe o perioadă de până la doi ani. Nu au fost investigate expuneri mai mari.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Azot

6.2 Incompatibilități

În prezența oxigenului, NO formează rapid NO₂ (vezi pct. 4.5).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile cu gaz în interior în încăperi bine aerisite sau în exterior în magazine ventilate unde sunt ferite de ploaie și lumina directă a soarelui.

Feriți buteliile cu gaz de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc aerisit, curat și încălzit, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc, un spațiu separat trebuie dedicat păstrării buteliilor ce conțin oxid de azot.

Păstrarea în departamentul medical

Butelia cu gaz trebuie amplasată într-un loc dotat cu materialele corespunzătoare pentru a menține butelia cu gaz în poziție verticală.

Transportul buteliilor cu gaz

Buteliile cu gaz trebuie transportate cu ajutorul unor materiale corespunzătoare pentru a le proteja împotriva riscurilor de șocuri și căderi.

În timpul transferurilor pacienților tratați cu INOmax între sau în cadrul spitalelor, buteliile cu gaz trebuie ambalate fix și menținute în poziție verticală pentru a se evita riscul căderii sau al unui debit

modificat necorespunzător. De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită fixării regulatorului de presiune pentru a se evita riscul unor defectări accidentale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare/manipulare a INOmax

La conectarea unei butelii INOmax la sistemul de alimentare, asigurați-vă întotdeauna că butelia conține aceeași concentrație pentru care este configurat sistemul.

Pentru a se evita orice incidente, trebuie respectate cu strictețe următoarele instrucțiuni.

- trebuie să se verifice starea corespunzătoare a materialului înainte de utilizare
- buteliile cu gaz trebuie ambalate fix pentru a preveni căderea
- ventilul trebuie deschis complet, dar deschiderea nu se face cu violență
- un ventil defect nu trebuie nici utilizat, nici reparat. Returnați butelia la distribuitor/fabricant
- nu trebuie să se utilizeze o butelie cu gaz a cărei ventil de închidere nu este protejat cu un capac sau un sigiliu
- trebuie să se utilizeze un racord specific, cu un filet de 30 mm, special conceput pentru uz medical, conform standardului ISO 5145, și un regulator de presiune care admite o presiune cel puțin egală cu 1,5 ori presiunea de lucru maximă (155 bari) a cilindrului cu gaz
- regulatorul de presiune trebuie purjat de amestecul azot-oxid de azot înaintea fiecărei noi utilizări pentru a preveni inhalarea de dioxid de azot
- regulatorul de presiune nu trebuie strâns cu cleștele, din cauza riscului de deteriorare a garniturii de etanșare

Toate echipamentele, inclusiv conectorii, tuburile și circuitele utilizate la furnizarea de oxid de azot trebuie confecționate din materiale compatibile cu gazul. Din punct de vedere al coroziunii, sistemul de alimentare poate fi împărțit în două zone: 1) De la ventilul de închidere al buteliei cu gaz la umidificator (gaz uscat) și 2) De la umidificator la orificiul de ieșire (gaz umed care poate conține NO₂). Testele arată că amestecurile uscate de oxid de azot pot fi utilizate cu majoritatea materialelor. Cu toate acestea, prezența dioxidului de azot și a umidității creează o atmosferă agresivă. Dintre materialele de construcție metalice, se poate recomanda doar oțelul inoxidabil. Polimerii testați care pot fi utilizați în sistemele de administrare a oxidului de azot includ polietilenă (PE) și polipropilenă (PP). Nu trebuie să se utilizeze butil-cauciuc, poliamidă și poliuretan. Politrifluorocloroetilena,

copolimerul hexafluoropropilenă-viniliden și politetrafluoretilena au fost utilizate în mare măsură cu oxid de azot pur și alte gaze corozive. Acestea au fost considerate atât de inerte, încât nu a fost nevoie de testare.

Instalarea unui sistem de conducte pentru oxid de azot cu stație pentru butelii cu gaz, rețea fixă și unități terminale este interzisă.

În general, nu este necesară evacuarea gazului în exces, cu toate acestea, trebuie avută în vedere calitatea aerului ambiant de la locul de muncă, iar concentrațiile reziduale de NO sau NO₂/NO_x nu trebuie să depășească limitele naționale de expunere ocupațională stabilite. Expunerea accidentală la INOmax a personalului din spitale a fost asociată cu reacții adverse (vezi pct. 4.8).

Buteliile prevăzute cu o roată de mână pentru valvă standard nu pot fi utilizate cu sistemul de alimentare DSIR INOmax.

Instrucțiuni de eliminare a buteliei cu gaz

Butelia nu trebuie aruncată dacă este goală. Buteliile golite vor fi colectate de furnizor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01/08/2001
Data ultimei reînnoiri: 01/06/2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Oxid de azot (NO) 800 ppm mol/mol.

Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal comprimat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

INOmax, împreună cu dispozitivul de ventilație artificială și alte substanțe active corespunzătoare, este indicat

- în tratamentul nou-născuților cu gestație ≥ 34 săptămâni cu insuficiență respiratorie hipoxică asociată cu semne clinice sau ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, pentru a ameliora oxigenarea și reduce nevoia de oxigenare prin membrană extracorporală.
- în cadrul tratamentului hipertensiunii pulmonare peri- și postoperatorii la adulți și nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în asociere cu intervenții chirurgicale cardiace, pentru scăderea selectivă a tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea funcției ventriculare drepte și a oxigenării.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHNN)

Prescrierea oxidului de azot trebuie supravegheată de un medic cu experiență în terapie intensivă neonatală. Prescrierea trebuie limitată la acele secții pentru nou-născuți care au beneficiat de instruire adecvată în ceea ce privește utilizarea unui sistem de alimentare cu oxid de azot. INOmax trebuie administrat doar conform prescripției unui neonatolog.

INOmax trebuie utilizat la nou-născuți ventilați care pot necesita ventilație artificială > 24 de ore. INOmax trebuie utilizat doar după ce asistența respiratorie a fost optimizată. Acest lucru include optimizarea presiunii/volumului tidal și restabilirea pulmonară (surfactant, frecvență ventilatorie crescută și presiune expiratorie finală pozitivă).

Hipertensiune pulmonară asociată chirurgiei cardiace

Prescrierea oxidului de azot trebuie efectuată de către un medic cu experiență în anestezia și terapie intensivă cardiotoracică. Prescrierea trebuie limitată la unitățile cardiotoracice care au beneficiat de instruire adecvată în utilizarea unui sistem de alimentare cu oxid de azot. INOmax trebuie administrat numai conform recomandărilor unui anestezist sau ale unui medic specializat în terapie intensivă.

Doze

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHNN) Doza maximă recomandată de INOmax este de 20 ppm și această doză nu trebuie depășită. În cadrul studiilor clinice pivot, doza inițială a fost de 20 ppm. Începând cât mai curând posibil și în 4-24 ore de terapie, doza trebuie scăzută la 5 ppm, cu condiția ca oxigenarea arterială să fie adecvată la această doză mai mică. Tratamentul cu oxid de azot inhalat trebuie menținut la 5 ppm până când se produce o ameliorare în oxigenarea nou-născutului, astfel încât FiO_2 (fracția oxigenului inspirat) $< 0,60$.

Tratamentul poate fi menținut timp de până la 96 de ore sau până când a dispărut desaturarea primară a oxigenului și nou-născutul este gata să fie scos de la terapia cu INOmax. Durata tratamentului este variabilă, dar în general este mai mică de patru zile. În cazul eșecurilor privind răspunsul la oxidul de azot inhalat, vezi pct. 4.4.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea INOmax după ce ventilația artificială este redusă substanțial sau după 96 de ore de terapie. Când se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu oxid de azot inhalat, doza trebuie redusă la 1 ppm timp de 30 de minute până la o oră. Dacă nu are loc nici o schimbare în oxigenare în timpul administrării de INOmax la 1 ppm, FiO_2 trebuie crescută cu 10%, tratamentul cu INOmax trebuie întrerupt, iar nou-născuții monitorizați îndeaproape pentru a se detecta semne de hipoxemie. Dacă oxigenarea scade cu $> 20\%$, tratamentul cu INOmax trebuie reluat la 5 ppm, iar întreruperea terapiei cu INOmax trebuie reconsiderată după 12 până la 24 de ore. Sugarii care nu pot fi scoși de la tratamentul cu INOmax într-un interval de 4 zile trebuie supuși unei diagnosticări atente pentru alte boli.

Hipertensiunea pulmonară asociată chirurgiei cardiace

INOmax trebuie utilizat numai după optimizarea asistenței de conservare (menținere a funcțiilor vitale). În cadrul studiilor clinice, INOmax a fost administrat în asociere cu alte regimuri de tratament în mediul perioperator, incluzând medicamente inotropice și vasoactive. INOmax trebuie administrat în condiții de monitorizare atentă a hemodinamicii și oxigenării.

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 1 an, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani
Doza inițială de oxid de azot inhalat este de 10 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 20 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Datele clinice care confirmă doza sugerată în grupa de vârstă 12-17 ani sunt limitate.

Adulți

Doza inițială de oxid de azot inhalat este de 20 ppm (părți per milion) de gaz inhalat. Doza poate fi crescută până la 40 ppm dacă doza mai scăzută nu a produs efecte clinice suficiente. Trebuie să se administreze doza minimă eficientă, iar pentru dezobișnuire doza trebuie redusă la 5 ppm cu condiția ca tensiunea arterială pulmonară și oxigenarea arterială sistemică să rămână adecvate la această doză mai scăzută.

Efectele oxidului de azot inhalat sunt rapide, scăderea tensiunii arteriale pulmonare și ameliorarea oxigenării fiind observate în decurs de 5-20 de minute. În cazul unui răspuns insuficient, doza poate fi titrată după minim 10 minute.

Trebuie analizată posibilitatea întreruperii tratamentului dacă nu se observă efecte fiziologice benefice după o probă terapeutică cu durata de 30 minute.

Tratamentul poate fi inițiat în orice moment perioperator pentru scăderea tensiunii arteriale pulmonare. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost adesea inițiat înainte de separarea de bypass-ul cardiopulmonar. Oxidul de azot (NO) inhalat a fost administrat pe perioade de timp de până la 7 zile în mediul perioperator, dar duratele frecvente de tratament sunt de 24-48 de ore.

Dezobișnuire

Trebuie să se încerce întreruperea INOmax de îndată ce hemodinamica a fost stabilizată, în asociere cu întreruperea ventilației artificiale și a asistenței inotropice. Întreruperea terapiei cu oxid de azot inhalat trebuie efectuată treptat. Doza trebuie redusă pas cu pas până la 1 ppm în decurs de 30 de minute, cu o observare atentă a tensiunii arteriale sistemice și centrale, și apoi întreruptă.

Întreruperea trebuie încercată cel puțin la fiecare 12 ore când pacientul este stabil la o doză scăzută de INOmax.

Întreruperea prea rapidă a terapiei cu oxid de azot inhalat prezintă riscul unei noi creșteri a tensiunii arteriale pulmonare urmate de instabilitate circulatorie.

Copii

Siguranța și eficacitatea INOmax la sugarii prematuri cu vârstă gestațională mai mică de 34 săptămâni nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Pentru uz endotraheopulmonar.

Oxidul de azot este administrat pacientului prin ventilație mecanică după diluarea cu un amestec de oxigen/aer utilizându-se un sistem de alimentare cu oxid de azot aprobat (marcat CE). Înainte de inițierea tratamentului, în timpul instalării, asigurați-vă că setarea dispozitivului corespunde concentrației de gaz din butelie.

Sistemul de alimentare trebuie să furnizeze o concentrație constantă de INOmax inhalat indiferent de ventilator. Cu un ventilator neonatal cu flux continuu, acest lucru se poate realiza prin infuzarea unui debit scăzut de INOmax în membrul inspirator al circuitului de ventilație artificială. Ventilația neonatală cu flux intermitent poate fi asociată cu valori extreme ale concentrației de oxid de azot. Sistemul de alimentare cu oxid de azot pentru ventilație cu flux intermitent trebuie să fie adecvat pentru a evita valorile extreme ale concentrației de oxid de azot.

Concentrația de INOmax inspirat trebuie măsurată continuu în membrul inspirator al circuitului din apropierea pacientului. Concentrația de dioxid de azot (NO_2) și FiO_2 trebuie de asemenea măsurate în același loc utilizându-se echipamente de monitorizare calibrate și aprobate (marcate CE). Pentru siguranța pacientului, trebuie setate alarme corespunzătoare pentru INOmax (± 2 ppm din doza prescrisă), NO_2 (1 ppm) și FiO_2 ($\pm 0,05$). Presiunea gazului în butelia cu INOmax trebuie afișată pentru a permite înlocuirea la timp a buteliei fără întreruperi accidentale ale tratamentului și butelii cu gaz de rezervă trebuie să fie disponibile pentru a asigura o înlocuire promptă. Tratamentul cu INOmax trebuie să fie disponibil pentru ventilație manuală, precum aspirație, transportul pacientului și resuscitare.

În cazul unei defectări a sistemului sau al unei căderi de curent la priza de perete, trebuie să fie disponibile o sursă de rezervă de alimentare cu energie pe baterie și un sistem de alimentare cu oxid de azot de schimb. Sursa de curent a echipamentelor de monitorizare trebuie să fie independentă de funcția dispozitivului de alimentare.

Limita superioară de expunere (expunerea medie) la oxid de azot pentru personal definită de legislația muncii este de 25 ppm pentru 8 ore (30 mg/m^3) în majoritatea țărilor, iar limita corespunzătoare pentru NO_2 este de 2-3 ppm ($4-6 \text{ mg/m}^3$).

Instruire cu privire la administrare

Elementele cheie care trebuie incluse în instruirea personalului din spital sunt următoarele.

Instalare și conexiuni corecte

- Conexiunile la butelia cu gaz și la circuitul de ventilație artificială a pacientului

Operare

- Procedura listei de verificare înainte de utilizare (o serie de măsuri necesare imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient pentru a se asigura că sistemul funcționează în mod corespunzător și că acesta este curățat de NO₂)
- Setarea dispozitivului la concentrația corectă de oxid de azot care trebuie administrată
- Setarea monitoarelor de NO, NO₂ și O₂ la limitele superioare și inferioare de alarmă
- Utilizarea sistemului de alimentare de rezervă manual
- Proceduri pentru schimbarea corectă a cilindrilor cu gaz și a sistemului de purjare
- Alarmer pentru acțiuni de depanare
- Calibrarea monitoarelor de NO, NO₂ și O₂
- Proceduri lunare de verificare a performanțelor sistemului

Monitorizarea formării de methemoglobină (MetHb)

Se cunoaște faptul că nou-născuții și sugarii prezintă o activitate diminuată a reductazei MetHb în comparație cu adulții. Concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu INOmax, utilizându-se un analizor care poate distinge în mod fiabil hemoglobina fetală de methemoglobină. Dacă este > 2,5%, doza de INOmax trebuie scăzută și poate fi avută în vedere administrarea unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen. Deși este neobișnuită creșterea semnificativă a concentrației de methemoglobină dacă primul nivel este scăzut, este prudentă repetarea măsurătorilor methemoglobinei în fiecare zi sau din două în două zile.

La adulții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, concentrația methemoglobinei trebuie măsurată în interval de o oră de la inițierea terapiei cu INOmax. Dacă fracția de methemoglobină crește la un nivel care poate compromite administrarea adecvată a oxigenului, doza de INOmax trebuie scăzută și poate fi avută în vedere administrarea unor medicamente reducătoare precum albastru de metilen.

Monitorizarea formării de dioxid de azot (NO₂)

Imediat înainte de inițierea tratamentului în cazul fiecărui pacient, trebuie să se aplice procedura corespunzătoare de curățare a sistemului de NO₂. Concentrația de NO₂ trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil și întotdeauna < 0,5 ppm. Dacă NO₂ este > 0,5 ppm, sistemul de alimentare trebuie evaluat pentru a se detecta o eventuală funcționare inadecvată, analizorul de NO₂ trebuie recalibrat, iar INOmax și/sau FiO₂ trebuie reduse dacă este posibil. Dacă are loc o modificare neașteptată a concentrației de INOmax, sistemul de alimentare trebuie evaluat pentru a se detecta o eventuală funcționare inadecvată, iar analizorul trebuie recalibrat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nou-născuții cunoscuți a fi dependenți de șunt sanguin dreapta - stânga sau stânga - dreapta semnificativ.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Răspuns inadecvat

Dacă se consideră că răspunsul clinic este inadecvat la 4-6 ore de la inițierea tratamentului cu INOmax, trebuie avute în vedere următoarele:

Pentru pacienții care vor fi trimiși la un alt spital, pentru a preveni agravarea stării lor la întreruperea acută a tratamentului cu INOmax, trebuie să se asigure disponibilitatea oxidului de azot în timpul transportului. Măsuri de urgență, precum oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO), dacă există, trebuie avute în vedere în situația unei deteriorări continue sau a lipsei ameliorării, definite de criterii pe baza circumstanțelor locale.

Grupe speciale de pacienți

În cadrul studiilor clinice, nu s-a demonstrat eficacitatea utilizării de oxid de azot inhalat la pacienții cu hernie diafragmatică congenitală.

Tratamentul cu oxid de azot inhalat poate agrava insuficiența cardiacă în situația unui șunt stânga - dreapta. Aceasta se datorează unei vasodilatații pulmonare nedorite cauzate de inhalarea oxidului de azot, ceea ce duce la o creștere și mai mare a hiperperfuziei pulmonare deja existente, putând cauza astfel insuficiență cardiacă anterogradă sau retrogradă. Prin urmare, se recomandă ca, înainte de administrarea oxidului de azot, să se efectueze cateterismul arterei pulmonare sau examinarea ecocardiografică a hemodinamicii centrale. Oxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu defect cardiac complex, în care tensiunea ridicată din artera pulmonară este importantă pentru menținerea circulației.

De asemenea, oxidul de azot inhalat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție ventriculară stângă compromisă și presiune capilară pulmonară (PCP) crescută la nivelul inițial, întrucât aceștia pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace (de exemplu, edem pulmonar).

Întreruperea tratamentului

Doza de INOmax nu trebuie întreruptă brusc deoarece poate determina creșterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) și/sau la scăderea oxigenării sanguine (PaO_2). Scăderea oxigenării și creșterea PAP se pot produce, de asemenea, la nou-născuții fără un răspuns evident la INOmax. Dezobișnuirea de la oxidul de azot inhalat trebuie efectuată cu precauție. Pentru pacienții transportați la alte unități medicale pentru tratament suplimentar, care necesită continuarea tratamentului cu oxid de azot inhalat, trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura furnizarea continuă de oxid de azot inhalat în timpul transportului. Medicul trebuie să aibă acces, la patul pacientului, la un sistem de alimentare cu oxid de azot de rezervă.

Formarea de methemoglobină

O mare porțiune de oxid de azot pentru inhalare este absorbită sistemic. Producții finali ai oxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul. Concentrațiile de methemoglobină din sânge trebuie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Formarea de NO_2

NO_2 se formează rapid în amestecurile de gaze ce conțin oxid de azot și O_2 , iar oxidul de azot poate astfel cauza inflamații și leziuni ale căilor respiratorii. Doza de oxid de azot trebuie redusă în cazul în care concentrația de dioxid de azot depășește 0,5 ppm.

Efecte asupra trombocitelor

Modelele animale au arătat că oxidul de azot poate interacționa cu hemostaza, având ca rezultat o durată a hemoragiei crescută. Datele referitoare la subiecții umani adulți sunt contradictorii și nu s-a produs nici o creștere a complicațiilor hemoragice în cadrul studiilor randomizate controlate la pacienții neonatali născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică.

Se recomandă monitorizarea periodică a hemostazei și măsurarea timpului de sângerare în timpul administrării INOmax mai mult de 24 ore pacienților cu modificări cantitative sau funcționale ale trombocitelor, cu un factor scăzut de coagulare sau care urmează tratament anticoagulant.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pe baza datelor disponibile, nu se poate exclude o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic cu alte medicamente folosite în tratamentul insuficienței respiratorii hipoxice. Ar putea exista un efect aditiv cu INOmax asupra riscului de dezvoltare a methemoglobinemiei cu substanțe donoare ale oxidului de azot, incluzând nitroprusiat de sodiu și nitroglicerina. INOmax a fost administrat în condiții de siguranță împreună cu tolazolină, dopamină, dobutamină, steroizi, surfactant și ventilație de mare frecvență.

Utilizarea în asociere cu alte vasodilatatoare (de exemplu sildenafil) nu este studiată pe scară largă. Datele disponibile sugerează efecte cumulative asupra circulației centrale, a tensiunii arteriale pulmonare și a performanței ventriculului drept. Asocierea oxidului de azot inhalat cu alte vasodilatatoare care acționează prin intermediul sistemelor cGMP sau cAMP trebuie efectuată cu prudență.

Există un risc crescut de formare a methemoglobinei dacă se administrează substanțe cu tendință cunoscută de mărire a concentrațiilor de methemoglobină concomitent cu oxid de azot (de exemplu, nitrați alchilici și sulfamide). Substanțele cunoscute a cauza niveluri crescute de methemoglobină trebuie astfel utilizate cu precauție în timpul terapiei cu oxid de azot inhalat. Prilocaina, administrată fie pe cale orală, parenterală sau topică, poate cauza methemoglobinemie. Trebuie acționat cu prudență atunci când se administrează INOmax în același timp cu medicamente ce conțin prilocaină.

În prezența oxigenului, oxidul de azot se oxidează rapid în derivați care sunt toxici pentru epiteliul bronșic și membrana alveolo-capilară. Dioxidul de azot (NO_2) este principala substanță formată și poate cauza inflamații și leziuni ale căilor respiratorii. Există, de asemenea, date la animale care sugerează o sensibilitate crescută la infecții ale căilor respiratorii în urma expunerii la concentrații scăzute de NO_2 . În timpul tratamentului cu oxid de azot, concentrația de NO_2 trebuie să fie $< 0,5$ ppm în intervalul de dozare a oxidului de azot < 20 ppm. Dacă, în orice moment, concentrația de NO_2 depășește 1 ppm, doza de oxid de azot trebuie redusă imediat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind monitorizarea NO_2 .

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate despre utilizarea oxidului de azot la gravide. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Nu se cunoaște dacă oxidul de azot se excretă în laptele uman.

INOmax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Întreruperea bruscă a administrării de oxid de azot inhalat poate cauza o reacție de rebound, care constă în scăderea oxigenării și creșterea presiunii arteriale centrale, urmată de scăderea tensiunii arteriale sistemice. Reacția de rebound este cea mai frecventă reacție adversă observată în asociere cu utilizarea clinică a INOmax. Reacția de rebound poate fi observată la începutul, dar și mai târziu în timpul tratamentului.

În cadrul unui studiu clinic (NINOS), grupurile de tratament au fost similare în ceea ce privește incidența și severitatea hemoragiei intracraniene, hemoragiei de Gradul IV, leucomalaciei periventriculare, infarctului cerebral, convulsiiilor care au necesitat terapie cu anticonvulsivante, hemoragiei pulmonare sau hemoragiei gastrointestinale.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse (RAM) care au fost raportate în urma utilizării INOmax fie din studiul CINRGI efectuat la 212 nou-născuți, fie din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului la nou-născuți (cu vârsta ≤ 1 lună). Categoriile de frecvență afișate utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente

($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	-	Methemoglobinemie ^a	-	-	-
Tulburări cardiace	-	-	-	-	-	Bradicardie ^b (în urma întreruperii bruște a terapiei)
Tulburări vasculare	-	Hipotensiune arterială ^{a,b,d}	-	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Atelectazie ^a	-	-	-	Hipoxie ^{b,d} Dispnee ^c Disconfort toracic ^c Uscăciune a gâtului ^c
Tulburări ale sistemului nervos	-	-	-	-	-	Cefalee ^c Amețeală ^c

a: Identificate din studiul clinic

b: Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață

c: Identificate din experiența ulterioară punerii pe piață, prezentate de personalul medical în urma expunerii accidentale

d: Date din cadrul supravegherii siguranței după punerea pe piață (Post Marketing Safety Surveillance-PMSS), efecte asociate cu întreruperea bruscă a medicamentului și/sau defectarea sistemului de alimentare. Au fost descrise reacții de rebound rapide precum vasoconstricție pulmonară accentuată și hipoxie în urma întreruperii bruște a tratamentului cu oxid de azot inhalat, precipitând colapsul cardiovascular.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu oxid de azot inhalat poate cauza o creștere a concentrației de methemoglobină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul INOmax se manifestă prin creșteri ale concentrațiilor de methemoglobină și de NO₂. Concentrația crescută de NO₂ poate cauza leziuni pulmonare acute. Creșterea methemoglobinemiei reduce capacitatea sistemului circulator de transport al oxigenului. În cadrul studiilor clinice, concentrațiile de NO₂ > 3 ppm sau concentrațiile de methemoglobină > 7% au fost tratate prin reducerea dozei sau întreruperea INOmax.

Methemoglobinemia care nu dispare după reducerea sau întreruperea terapiei poate fi tratată prin administrarea intravenoasă a vitaminei C, administrarea intravenoasă a albastrului de metilen sau prin transfuzii de sânge, în funcție de situația clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator, codul ATC R07AX01.

Oxidul de azot este un compus produs de numeroase celule din organism. Acesta relaxează mușchiul neted vascular prin legarea guanilat-ciclazei citosolice de hem, activând guanilat-ciclaza și crescând concentrațiile intracelulare de guanozină 3',5'-ciclic monofosfat, care cauzează apoi vasodilatația. Atunci când este inhalat, oxidul de azot produce vasodilatație pulmonară selectivă.

INOMax pare să crească presiunea parțială a oxigenului arterial (PaO_2) prin dilatarea vaselor pulmonare în zonele mai bine ventilate ale plămânului, redistribuind fluxul sanguin pulmonar din regiunile plămânului cu raporturi de ventilație/perfuzie (V/Q) scăzute spre regiunile cu raporturi normale.

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPNN) se produce ca defect de dezvoltare primar sau ca o afecțiune secundară altor boli precum sindromul de aspirație a meconiului (SAM), pneumonie, sepsis, boala membranelor hialine, hernie diafragmatică congenitală (HDC) și hipoplazie pulmonară. În aceste afecțiuni, rezistența vasculară pulmonară (RVP) este ridicată, ceea ce duce la hipoxemie secundară șuntului sanguin dreapta - stânga prin ductul arterial și foramen ovale. La nou-născuții cu PPHN, INOMax poate ameliora oxigenarea (după cum s-a indicat prin creșteri semnificative ale PaO_2).

Eficacitatea INOMax a fost investigată la nou-născuții la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică rezultată dintr-o varietate de etiologii.

În cadrul studiului NINOS, 235 de nou-născuți cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost randomizați pentru a primi 100% O_2 cu ($n=114$) sau fără ($n=121$) oxid de azot, majoritatea cu o concentrație inițială de 20 ppm cu dezobisnuire pe cât posibil la doze mai mici și o durată medie de expunere de 40 de ore. Obiectivul acestui studiu dublu-orb, randomizat, cu placebo controlat a fost de a determina dacă oxidul de azot inhalat ar reduce incidența decesului și/sau a inițierii oxigenării prin membrană extracorporală (ECMO). Nou-născuții cu un răspuns incomplet la 20 ppm au fost evaluați pentru un răspuns la 80 ppm de oxid de azot sau gaz de control. Incidența combinată a decesului și/sau inițierii ECMO (obiectivul principal definit prospectiv) a arătat un avantaj semnificativ pentru grupul tratat cu oxid de azot (46% față de 64%, $p=0,006$). Datele au mai sugerat lipsa beneficiilor suplimentare pentru doza mai ridicată de oxid de azot. Reacțiile adverse înregistrate s-au produs cu rate de incidență similare la ambele grupuri. Examinările de urmărire la vârsta de 18-24 de luni au fost similare la ambele grupuri cu privire la evaluările mentale, motorii, audiologice și neurologice.

În cadrul studiului CINRGI, 186 de nou-născuți la termen și aproape de termen cu insuficiență respiratorie hipoxică și fără hipoplazie pulmonară au fost randomizați pentru a primi fie INOMax ($n=97$), fie gaz de azot (placebo; $n=89$), cu o doză inițială de 20 ppm redusă la 5 ppm în interval de 4 până la 24 de ore, cu o durată medie de expunere de 44 de ore. Obiectivul principal definit prospectiv a fost primirea de ECMO. Semnificativ mai puțini nou-născuți din grupul tratat cu INOMax au necesitat ECMO față de grupul de control (31% față de 57%, $p<0,001$). Grupul tratat cu INOMax prezenta o oxigenare semnificativ ameliorată, măsurată în funcție de PaO_2 , OI și gradientul alveolar-arterial ($p<0,001$ pentru toți parametrii). Din cei 97 de pacienți tratați cu INOMax, la 2 (2%) administrarea medicamentului de studiu a fost întreruptă datorită concentrațiilor de metemoglobină $>4\%$. Frecvența și numărul de reacții adverse au fost similare la ambele grupuri de studiu.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, se observă frecvent o creștere a tensiunii arteriale pulmonare din cauza vasoconstricției. S-a demonstrat că oxidul de azot inhalat reduce selectiv rezistența vasculară pulmonară și scade hipertensiunea arterială pulmonară. Aceasta poate crește

fracția de ejeție a ventriculului drept. La rândul lor, aceste efecte determină îmbunătățirea circulației sanguine și a oxigenării în circulația pulmonară.

În cadrul studiului INOT27, 795 de sugari prematuri (GA < 29 săptămâni) cu insuficiență respiratorie hipoxică au fost repartizați randomizat pentru a li se administra fie INOmax (n=395) în doză de 5 ppm, fie azot (placebo n=400), începând cu primele 24 ore de viață, și tratați timp de cel puțin 7 zile, până la 21 de zile. Rezultatul principal, constând în criteriile finale de evaluare a eficacității a combinației decedat sau BPD la VG de 36 săptămâni, nu a fost semnificativ diferit de la un grup la altul, chiar și în cazul ajustării în funcție de vârsta gestațională ca și covariabilă ($p = 0,40$) sau cu greutatea la naștere ca și covariabilă ($p = 0,41$). Incidența generală a hemoragiei intraventriculare a fost de 114 (28,9%) în rândul nou-născuților tratați cu iNO față de 91 (22,9%) în rândul grupului de control. Numărul total de decese în săptămâna 36 a fost puțin mai mare în grupul cu iNO; 53/395 (13,4%) față de 42/397 (10,6%) în grupul de control. Studiul INOT25, care a investigat efectele iNO la nou-născuți prematuri cu hipoxie, nu a indicat o îmbunătățire a numărului de pacienți vii fără BDP. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiei intraventriculare sau a decesului în acest studiu. Studiul BALLR1, care a evaluat, de asemenea, efectele iNO la nou-născuți prematuri, dar în care tratamentul cu iNO a fost inițiat la 7 zile și într-o doză de 20 ppm, a constatat o creștere semnificativă a numărului de nou-născuți vii fără BPD în săptămâna 36 de gestație, 121 (45% față de 95 (35,4%) $p < 0,028$. Nu s-au observat semne ale unei creșteri a reacțiilor adverse în acest studiu.

Oxidul de azot reacționează chimic cu oxigenul formând dioxid de azot.

Oxidul de azot are un electron liber, care face ca molecula să fie reactivă. În țesutul biologic, oxidul de azot poate forma peroxinitrit cu peroxidul (O_2^-), un compus instabil care poate cauza leziuni tisulare prin alte reacții de oxido-reducere. În plus, oxidul de azot are afinitate pentru metaloproteine și poate reacționa de asemenea cu grupările de SH din proteine formând compuși nitrozilici. Nu se cunoaște importanța clinică a reactivității chimice a oxidului de azot în țesuturi. Studiile arată că oxidul de azot prezintă efecte farmacodinamice pulmonare în concentrații de numai 1 ppm în căile respiratorii.

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu INOmax la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiunea pulmonară persistentă și alte boli cardiopulmonare. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica oxidului de azot a fost studiată la adulți. Oxidul de azot este absorbit sistemic în urma inhalării. Cea mai mare parte a acestuia traversează patul capilar pulmonar unde se combină cu hemoglobina care este 60% până la 100% saturată cu oxigen. La acest nivel de saturare cu oxigen, oxidul de azot se combină predominant cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. La un nivel scăzut de saturare cu oxigen, oxidul de azot se poate combina cu deoxihemoglobina pentru a forma temporar nitrozilhemoglobină, care este transformată în oxizi de azot și methemoglobină în urma expunerii la oxigen. În cadrul sistemului pulmonar, oxidul de azot se poate combina cu oxigenul și apa producând dioxid de azot și, respectiv, nitrit, care interacționează cu oxihemoglobina pentru a produce methemoglobină și nitrat. Astfel, produsele finale ale oxidului de azot care intră în circulația sistemică sunt în principal methemoglobina și nitratul.

Disponerea methemoglobinei a fost investigată în funcție de timp și concentrația de expunere la oxidul de azot la nou-născuții cu insuficiență respiratorie. Concentrațiile de methemoglobină cresc în primele 8 ore de expunere la oxidul de azot. Concentrațiile medii de methemoglobină au rămas sub 1% la grupul cu placebo și la grupurile tratate cu INOmax 5 ppm și 20 ppm, dar au atins aproximativ 5% la grupul tratat cu INOmax 80 ppm. Niveluri de methemoglobină > 7% au fost atinse doar la pacienții care au primit 80 ppm, reprezentând 35% din grup. Timpul mediu de atingere a concentrației maxime de methemoglobină a fost de 10 ± 9 (SD) ore (în medie, 8 ore) la acești 13 pacienți; dar un singur pacient nu a depășit 7% înainte de 40 de ore.

Nitratul a fost identificat ca metabolitul predominant al oxidului de azot excretat în urină, reprezentând > 70% din doza de oxid de azot inhalat. Nitratul este eliminat din plasmă de către rinichi la rate care se apropie de rata de filtrare glomerulară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică în utilizarea clinică.

Toxicitatea după doză unică este legată de anoxia determinată de concentrațiile crescute de methemoglobină.

Oxidul de azot este genotoxic în unele sisteme de testare. Nu au existat dovezi clare ale unui efect carcinogen, la expuneri prin inhalare la doze de până la doza recomandată (20 ppm), la șobolani, timp de 20 h/zi, pe o perioadă de până la doi ani. Nu au fost investigate expuneri mai mari.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Azot

6.2 Incompatibilități

În prezența oxigenului, NO formează rapid NO₂ (vezi pct. 4.5).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile cu gaz în interior în încăperi bine aerisite sau în exterior în magazine ventilate unde sunt ferite de ploaie și lumina directă a soarelui.

Ferțiți buteliile cu gaz de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc aerisit, curat și încălzit, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc, un spațiu separat trebuie dedicat păstrării buteliilor ce conțin oxid de azot.

Păstrarea în departamentul medical

Butelia cu gaz trebuie amplasată într-un loc dotat cu materialele corespunzătoare pentru a menține butelia cu gaz în poziție verticală.

Transportul buteliilor cu gaz

Buteliile cu gaz trebuie transportate cu ajutorul unor materiale corespunzătoare pentru a le proteja împotriva riscurilor de șocuri și căderi.

În timpul transferurilor pacienților tratați cu INOmax între sau în cadrul spitalelor, buteliile cu gaz trebuie ambalate fix și menținute în poziție verticală pentru a se evita riscul căderii sau al unui debit

modificat necorespunzător. De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită fixării regulatorului de presiune pentru a se evita riscul unor defectări accidentale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare/manipulare a INOmax

La conectarea unei butelii INOmax la sistemul de alimentare, asigurați-vă întotdeauna că butelia conține aceeași concentrație pentru care este configurat sistemul.

Pentru a se evita orice incidente, trebuie respectate cu strictețe următoarele instrucțiuni.

- trebuie să se verifice starea corespunzătoare a materialului înainte de utilizare
- buteliile cu gaz trebuie ambalate fix pentru a preveni căderea
- ventilul trebuie deschis complet, dar deschiderea nu se face cu violență
- un ventil defect nu trebuie nici utilizat, nici reparat. Returnați butelia la distribuitor/fabricant
- nu trebuie să se utilizeze o butelie cu gaz a cărei ventil de închidere nu este protejat cu un capac sau un sigiliu
- trebuie să se utilizeze un racord specific, cu un filet de 30 mm, special conceput pentru uz medical, conform standardului ISO 5145, și un regulator de presiune care admite o presiune cel puțin egală cu 1,5 ori presiunea de lucru maximă (155 bari) a cilindrului cu gaz
- regulatorul de presiune trebuie purjat de amestecul azot-oxid de azot înaintea fiecărei noi utilizări pentru a preveni inhalarea de dioxid de azot
- regulatorul de presiune nu trebuie strâns cu cleștele, din cauza riscului de deteriorare a garniturii de etanșare

Toate echipamentele, inclusiv conectorii, tuburile și circuitele utilizate la furnizarea de oxid de azot trebuie confecționate din materiale compatibile cu gazul. Din punct de vedere al coroziunii, sistemul de alimentare poate fi împărțit în două zone: 1) De la ventilul de închidere al buteliei cu gaz la umidificator (gaz uscat) și 2) De la umidificator la orificiul de ieșire (gaz umed care poate conține NO₂). Testele arată că amestecurile uscate de oxid de azot pot fi utilizate cu majoritatea materialelor. Cu toate acestea, prezența dioxidului de azot și a umidității creează o atmosferă agresivă. Dintre materialele de construcție metalice, se poate recomanda doar oțelul inoxidabil. Polimerii testați care pot fi utilizați în sistemele de administrare a oxidului de azot includ polietilenă (PE) și polipropilenă (PP). Nu trebuie să se utilizeze butil-cauciuc, poliamidă și poliuretan. Politrifluorocloroetilenă,

copolimerul hexafluoropropilenă-viniliden și politetrafluoretilena au fost utilizate în mare măsură cu oxid de azot pur și alte gaze corozive. Acestea au fost considerate atât de inerte, încât nu a fost nevoie de testare.

Instalarea unui sistem de conducte pentru oxid de azot cu stație pentru butelii cu gaz, rețea fixă și unități terminale este interzisă.

În general, nu este necesară evacuarea gazului în exces, cu toate acestea, trebuie avută în vedere calitatea aerului ambiant de la locul de muncă, iar concentrațiile reziduale de NO sau NO₂/NO_x nu trebuie să depășească limitele naționale de expunere ocupațională stabilite. Expunerea accidentală la INOmax a personalului din spitale a fost asociată cu reacții adverse (vezi pct. 4.8).

Buteliile prevăzute cu o roată de mână pentru valvă standard nu pot fi utilizate cu sistemul de alimentare DSIR INOmax.

Instrucțiuni de eliminare a buteliei cu gaz

Butelia nu trebuie aruncată dacă este goală. Buteliile golite vor fi colectate de furnizor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01/08/2001
Data ultimei reînnoiri: 01/06/2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ SI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament produs rapoarte periodice actualizate privind siguranța conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c aliniatul (7) din Directiva 2001/83/EC și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea noii indicații a medicamentului în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață stabilește conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că, în momentul lansării noii indicații, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să utilizeze și/sau să prescrie INOmax în cadrul tratamentului hipertensiunii pulmonare peri- și postoperatorii la adulți și copii și adolescenți în asociere cu chirurgia cardiacă primesc un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul pentru pacient pentru INOmax

- Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialul educațional include informații despre următoarele elemente cheie:

- Riscul de efect de rebound și măsurile de precauție care trebuie luate la întreruperea tratamentului
- Riscul întreruperii bruște a tratamentului cu INOmax în caz de defectare critică a sistemului de alimentare și modul de prevenire a acestei situații
- Monitorizarea concentrației de methemoglobină
- Monitorizarea formării de NO₂
- Riscul potențial de sângerare și tulburări ale hemostazei
- Riscurile potențiale în cazul utilizării în asociere cu alte vasodilatatoare care acționează asupra sistemelor cGMP sau cAMP

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Butelie cu gaz de 2 litri

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Oxid de azot

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Oxid de azot (NO) 400 ppm mol/mol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține azot.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Gaz medicinal comprimat**

Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz endotraheopulmonar.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Asigurați-vă că părintele sau tutorele a citit și cunoaște indicațiile și precauțiile prezentate în prospect înainte de administrarea medicamentului copilului său.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile în poziție verticală în încăperi bine aerisite.

Feriți buteliile de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După folosire nu aruncați buteliile. Toate buteliile trebuie returnate furnizorului în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/194/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE 2D

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Butelie cu gaz de 10 litri

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Oxid de azot.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Oxid de azot (NO) 400 ppm mol/mol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține azot.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Gaz medicinal comprimat**

Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz endotraheopulmonar.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Asigurați-vă că părintele sau tutorele a citit și cunoaște indicațiile și precauțiile prezentate în prospect înainte de administrarea medicamentului copilului său.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile în poziție verticală în încăperi bine aerisite.

Feriți buteliile de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După folosire nu aruncați buteliile. Toate buteliile trebuie returnate furnizorului în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/194/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE 2D

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Butelie cu gaz de 2 litri

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Oxid de azot

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Oxid de azot (NO) 800 ppm mol/mol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține azot.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Gaz medicinal comprimat**

Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz endotraheopulmonar.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Asigurați-vă că părintele sau tutorele a citit și cunoaște indicațiile și precauțiile prezentate în prospect înainte de administrarea medicamentului copilului său.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile în poziție verticală în încăperi bine aerisite.

Feriți buteliile de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După folosire nu aruncați buteliile. Toate buteliile trebuie returnate furnizorului în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/194/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE 2D

Nu este cazul.

18.	IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE
------------	---

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Butelie cu gaz de 10 litri

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat
Oxid de azot.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Oxid de azot (NO) 800 ppm mol/mol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține azot.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Gaz medicinal comprimat**

Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz endotraheopulmonar.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Asigurați-vă că părintele sau tutorele a citit și cunoaște indicațiile și precauțiile prezentate în prospect înainte de administrarea medicamentului copilului său.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea recipientelor sub presiune.

Păstrați buteliile în poziție verticală în încăperi bine aerisite.

Feriți buteliile de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După folosire nu aruncați buteliile. Toate buteliile trebuie returnate furnizorului în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/194/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE 2D

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

INOmax 400 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat Oxid de azot

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este INOmax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să începeți un tratament cu INOmax
3. Cum se administrează INOmax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INOmax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INOmax și pentru ce se utilizează

INOmax conține oxid de azot, un gaz utilizat pentru tratamentul

- nou-născuților cu insuficiență pulmonară asociată unei presiuni arteriale pulmonare mari, o afecțiune cunoscută sub numele de insuficiență respiratorie hipoxică. Atunci când este inhalat, acest amestec de gaze poate îmbunătăți fluxul sanguin pulmonar, ceea ce poate facilita creșterea cantității de oxigen care ajunge în sângele bebelușului dumneavoastră.
- nou-născuților, copiilor, adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani și adulților cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor, în asociere cu o intervenție chirurgicală la nivelul inimii. Acest amestec de gaze poate ameliora funcția inimii și crește fluxul sanguin pulmonar, ceea ce ar putea ajuta la creșterea cantității de oxigen care ajunge în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să începeți un tratament cu INOmax

Nu utilizați INOmax

- Dacă dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) sunteți alergici (hipersensibili) la oxidul de azot sau la oricare dintre celelalte componente ale INOmax (enumerate la punctul 6).
- Dacă vi s-a spus că dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) prezentați o circulație anormală în interiorul inimii.

Aveți grijă deosebită când utilizați INOmax

Este posibil ca oxidul de azot inhalat să nu fie întotdeauna eficient și, astfel, alte terapii pot fi considerate necesare pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

Oxidul de azot inhalat poate influența capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Aceasta va fi monitorizată prin probe de sânge și, dacă este necesar, doza de oxid de azot inhalat trebuie redusă.

Oxidul de azot poate reacționa cu oxigenul formând dioxid de azot, care poate cauza iritația căilor respiratorii. Medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră va asigura monitorizarea dioxidului de azot și, în cazul unor valori crescute, tratamentul cu INOmax va fi ajustat și doza scăzută în mod corespunzător.

Oxidul de azot inhalat poate avea o influență minoră asupra trombocitelor (componente care ajută la coagularea sângelui) din sângele dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră și trebuie acordată atenție oricărui semn de sângerare sau hematoame. Dacă observați orice semne sau simptome care pot fi asociate cu sângerarea, trebui să informați direct medicul.

Nu au fost documentate efecte ale oxidului de azot inhalat la nou-născuți cu o malformație în care diafragma nu s-a dezvoltat complet, așa-numita „hernie diafragmatică congenitală”.

La nou-născuții cu anumite malformații ale inimii, ceea ce medicii numesc „defecte congenitale ale inimii”, oxidul de azot inhalat poate cauza o agravare a circulației.

Copii

INOMax nu trebuie utilizat la nou-născuți prematur cu vârsta gestațională < 34 săptămâni.

INOMax împreună cu alte medicamente

Medicul va decide când veți fi tratați dumneavoastră sau copilul dumneavoastră cu INOMax și cu alte medicamente și va supraveghea cu atenție tratamentul.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot afecta capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Acestea includ prilocaină (un anestezic local utilizat pentru ameliorarea durerilor în asociere cu proceduri dureroase minore, de exemplu, suturarea, și proceduri chirurgicale sau diagnostice minore) sau trinitrat de gliceril (utilizat pentru tratamentul durerilor în piept). Medicul dumneavoastră va avea grijă să verifice dacă sângele poate transporta suficient oxigen atunci când luați aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu se recomandă utilizarea INOMax în timpul sarcinii și alăptării. Spuneți medicului dumneavoastră înaintea administrării INOMax dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante.

INOMax conține azot.

3. Cum se administrează INOMax

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de INOMax și va administra INOMax în plămâni dumneavoastră sau ai copilului dumneavoastră printr-un sistem conceput să furnizeze acest gaz. Acest sistem de alimentare va asigura furnizarea cantității corecte de oxid de azot prin diluarea INOMax cu un amestec de oxigen/aer chiar înainte de a vi-l administra.

Pentru siguranța dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, sistemele de alimentare destinate administrării de INOMax sunt prevăzute cu dispozitive care măsoară în permanență cantitatea de oxid de azot, de oxigen și de dioxid de azot (o substanță chimică formată atunci când se amestecă oxidul de azot cu oxigen) care intră în plămâni.

Medicul dumneavoastră va decide durata tratamentului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră cu INOMax.

INOmax se administrează în doze de 10 până la 20 ppm (părți per milion) (doza maximă de 20 ppm la copii și adolescenți și 40 ppm la adulți) de gaz inhalat de dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Se va stabili cea mai mică doză care prezintă eficacitate. Tratamentul este, de regulă, necesar timp de aproximativ 4 zile la nou-născuți cu insuficiență pulmonară asociată cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor. La copii și adolescenți și adulți cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor asociată intervențiilor chirurgicale la nivelul inimii, INOmax se administrează, de regulă, timp de 24-48 ore. Cu toate acestea, tratamentul cu INOmax poate dura mai mult timp.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vi se administrează mai mult INOmax decât trebuie

O cantitate prea mare de oxid de azot inhalat poate influența capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Aceasta va fi monitorizată prin probe de sânge și, dacă este necesar, doza de INOmax va fi redusă și poate fi avută în vedere administrarea de medicamente precum vitamina C, albastru de metilen sau, eventual, transfuzii de sânge, pentru a îmbunătăți capacitatea sângelui de a transporta oxigenul.

Dacă încetați un tratament cu INOmax

Tratamentul cu INOmax nu trebuie oprit brusc. Se cunoaște că, dacă tratamentul cu INOmax este întrerupt brusc fără a diminua mai întâi doza, se produce tensiune arterială scăzută sau o nouă creștere a presiunii din plămâni.

La sfârșitul tratamentului, medicul va reduce lent cantitatea de INOmax administrată dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, astfel încât circulația pulmonară să poată să se adapteze la oxigen/aer fără INOmax. Astfel, pot fi necesare una sau două zile pentru ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să încetați tratamentul cu INOmax.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul vă va examina cu atenție pe dumneavoastră sau copilul dumneavoastră pentru a detecta orice reacții adverse.

Reacțiile adverse care sunt observate foarte frecvent (*afectează mai mult de 1 utilizator din 10*) în asociere cu tratamentul cu INOmax includ:

- Un număr mic de trombocite.

Reacțiile adverse care sunt observate frecvent (*afectează mai mult de 1 utilizator din 100*) în asociere cu tratamentul cu INOmax includ:

- tensiune arterială mică, plămân fără aer sau colabat.

Reacțiile adverse care pot fi observate, dar mai puțin frecvent (*afectează între 1 utilizator din 100 și 1 utilizator din 1000*) sunt:

- creșterea concentrației de metemoglobină și, astfel, o capacitate redusă de transport al oxigenului.

Reacțiile adverse care pot fi observate, dar a căror frecvență este necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*) sunt:

- Bradicardie (bătăi lente ale inimii) sau o cantitate prea mică de oxigen în sânge (desaturare a oxigenului/hipoxemie) din cauza întreruperii bruște a tratamentului
- Durere de cap, amețală, uscăciune a gâtului sau scurtare a respirației în urma expunerii accidentale la oxid de azot în aerul ambiant (de exemplu, scurgeri din echipament sau butelie).

Trebuie să informați direct personalul medical dacă prezentați dureri de cap în timp ce vă aflați în imediata apropiere a copilului dumneavoastră căruia i se administrează INOmax.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, chiar și după ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți externati, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INOmax

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

INOmax trebuie utilizat și manipulat numai de către personalul spitalului.

- Buteliile cu INOmax trebuie păstrate bine fixate pentru a evita căderea acestora și, astfel, posibilitatea de a provoca vătămări.
- INOmax trebuie utilizat și administrat doar de către personal special instruit în utilizarea și manipularea INOmax.

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea buteliilor cu gaz sub presiune. Modul de păstrare este supravegheat de specialiști din cadrul spitalului. Buteliile cu gaz se vor păstra în încăperi bine aerisite sau în magazine ventilate unde sunt ferite de ploaie și lumina directă a soarelui.

Feriți buteliile cu gaz de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc aerisit, curat și încuiat, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc, un spațiu separat trebuie dedicat păstrării buteliilor cu gaz de oxid de azot.

Păstrarea în departamentul medical

Butelia cu gaz trebuie amplasat într-un loc dotat cu materialele corespunzătoare pentru a menține butelia în poziție verticală.

Nu aruncați butelia dacă este goală. Buteliile golite vor fi colectate de către furnizor.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INOmax

Substanța activă din INOmax este oxidul de azot 400 ppm mol/mol. Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C. Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Celălalt component este azotul.

Cum arată INOmax și conținutul ambalajului

Gaz medicinal comprimat

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

INOmax este disponibil în butelii din aluminiu de 2 litri și 10 litri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Westvaardijk 85
1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Lietuva

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

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Westvaardijk 85
1850 Grimbergen

Sweden
Tel: +46 8 7311000

Česká republika

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

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
2730 Ballerup
Tlf: + 45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Deutschland

Linde GmbH
Dr.-Carl-von-Linde-Straße 6-14
82049 Pullach
Tel: +49 89 7446 0
medgas@linde.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GTG plin d.o.o.

Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Magyarország

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

Malta

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
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
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
dzialania.niepozadane@pl.linde-gas.com

Portugal

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

România

Linde Gaz România SRL

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

Ireland

INO Therapeutics UK
185 Carver Drive
Kent Science Park
Sittingbourne
Kent ME9 8NP
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

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

Italia

LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Κύπρος

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

Latvija

Linde Gas SIA,
Katrīnas iela 5
Rīga, 1045
Tel: +371 80005005
ksc.lv@linde.com

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

INO Therapeutics UK
185 Carver Drive
Kent Science Park
Sittingbourne
Kent ME9 8NP
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

INOmax 800 ppm mol/mol gaz medicinal comprimat Oxid de azot

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este INOmax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să începeți un tratament cu INOmax
3. Cum se administrează INOmax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INOmax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INOmax și pentru ce se utilizează

INOmax conține oxid de azot, un gaz utilizat pentru tratamentul

- nou-născuților cu insuficiență pulmonară asociată unei presiuni arteriale pulmonare mari, o afecțiune cunoscută sub numele de insuficiență respiratorie hipoxică. Atunci când este inhalat, acest amestec de gaze poate îmbunătăți fluxul sanguin pulmonar, ceea ce poate facilita creșterea cantității de oxigen care ajunge în sângele bebelușului dumneavoastră.
- nou-născuților, copiilor, adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani și adulților cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor, în asociere cu o intervenție chirurgicală la nivelul inimii. Acest amestec de gaze poate ameliora funcția inimii și crește fluxul sanguin pulmonar, ceea ce ar putea ajuta la creșterea cantității de oxigen care ajunge în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să începeți un tratament cu INOmax

Nu utilizați INOmax

- Dacă dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) sunteți alergici (hipersensibili) la oxidul de azot sau la oricare dintre celelalte componente ale INOmax (enumerate la punctul 6).
- Dacă vi s-a spus că dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) prezentați o circulație anormală în interiorul inimii.

Aveți grijă deosebită când utilizați INOmax

Este posibil ca oxidul de azot inhalat să nu fie întotdeauna eficient și, astfel, alte terapii pot fi considerate necesare pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

Oxidul de azot inhalat poate influența capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Aceasta va fi monitorizată prin probe de sânge și, dacă este necesar, doza de oxid de azot inhalat trebuie redusă.

Oxidul de azot poate reacționa cu oxigenul formând dioxid de azot, care poate cauza iritația căilor respiratorii. Medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră va asigura monitorizarea dioxidului de azot și, în cazul unor valori crescute, tratamentul cu INOmax va fi ajustat și doza scăzută în mod corespunzător.

Oxidul de azot inhalat poate avea o influență minoră asupra trombocitelor (componente care ajută la coagularea sângelui) din sângele dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră și trebuie acordată atenție oricărui semn de sângerare sau hematoame. Dacă observați orice semne sau simptome care pot fi asociate cu sângerarea, trebui să informați direct medicul.

Nu au fost documentate efecte ale oxidului de azot inhalat la nou-născuți cu o malformație în care diafragma nu s-a dezvoltat complet, așa-numita „hernie diafragmatică congenitală”.

La nou-născuții cu anumite malformații ale inimii, ceea ce medicii numesc „defecte congenitale ale inimii”, oxidul de azot inhalat poate cauza o agravare a circulației.

Copii

INOMax nu trebuie utilizat la nou-născuți prematur cu vârsta gestațională < 34 săptămâni.

INOMax împreună cu alte medicamente

Medicul va decide când veți fi tratați dumneavoastră sau copilul dumneavoastră cu INOMax și cu alte medicamente și va supraveghea cu atenție tratamentul.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în calitate de pacient) sau copilul dumneavoastră (în calitate de pacient) luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot afecta capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Acestea includ prilocaină (un anestezic local utilizat pentru ameliorarea durerilor în asociere cu proceduri dureroase minore, de exemplu, suturarea, și proceduri chirurgicale sau diagnostice minore) sau trinitrat de gliceril (utilizat pentru tratamentul durerilor în piept). Medicul dumneavoastră va avea grijă să verifice dacă sângele poate transporta suficient oxigen atunci când luați aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu se recomandă utilizarea INOMax în timpul sarcinii și alăptării. Spuneți medicului dumneavoastră înaintea administrării INOMax dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante

INOMax conține azot.

3. Cum se administrează INOMax

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de INOMax și va administra INOMax în plămâni dumneavoastră sau ai copilului dumneavoastră printr-un sistem conceput să furnizeze acest gaz. Acest sistem de alimentare va asigura furnizarea cantității corecte de oxid de azot prin diluarea INOMax cu un amestec de oxigen/aer chiar înainte de a vi-l administra.

Pentru siguranța dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, sistemele de alimentare destinate administrării de INOMax sunt prevăzute cu dispozitive care măsoară în permanență cantitatea de oxid de azot, de oxigen și de dioxid de azot (o substanță chimică formată atunci când se amestecă oxidul de azot cu oxigen) care intră în plămâni.

Medicul dumneavoastră va decide durata tratamentului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră cu INOMax.

INOMax se administrează în doze de 10 până la 20 ppm (părți per milion) (doza maximă de 20 ppm la copii și adolescenți și 40 ppm la adulți) de gaz inhalat de dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Se va stabili cea mai mică doză care prezintă eficacitate. Tratamentul este, de regulă, necesar timp de aproximativ 4 zile la nou-născuți cu insuficiență pulmonară asociată cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor. La copii și adolescenți și adulți cu tensiune arterială ridicată la nivelul plămânilor asociată intervențiilor chirurgicale la nivelul inimii, INOMax se administrează, de regulă, timp de 24-48 ore. Cu toate acestea, tratamentul cu INOMax poate dura mai mult timp.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vi se administrează mai mult INOMax decât trebuie

O cantitate prea mare de oxid de azot inhalat poate influența capacitatea sângelui de a transporta oxigenul. Aceasta va fi monitorizată prin probe de sânge și, dacă este necesar, doza de INOMax va fi redusă și poate fi avută în vedere administrarea de medicamente precum vitamina C, albastru de metilen sau, eventual, transfuzii de sânge, pentru a îmbunătăți capacitatea sângelui de a transporta oxigenul.

Dacă încetați un tratament cu INOMax

Tratamentul cu INOMax nu trebuie oprit brusc. Se cunoaște că, dacă tratamentul cu INOMax este întrerupt brusc fără a diminua mai întâi doza, se produce tensiune arterială scăzută sau o nouă creștere a presiunii din plămâni.

La sfârșitul tratamentului, medicul va reduce lent cantitatea de INOMax administrată dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, astfel încât circulația pulmonară să poată să se adapteze la oxigen/aer fără INOMax. Astfel, pot fi necesare una sau două zile pentru ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să încetați tratamentul cu INOMax.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul vă va examina cu atenție pe dumneavoastră sau copilul dumneavoastră pentru a detecta orice reacții adverse.

Reacțiile adverse care sunt observate foarte frecvent (*afectează mai mult de 1 utilizator din 10*) în asociere cu tratamentul cu INOMax includ:

- Un număr mic de trombocite.

Reacțiile adverse care sunt observate frecvent (*afectează mai mult de 1 utilizator din 100*) în asociere cu tratamentul cu INOMax includ:

- tensiune arterială mică, plămân fără aer sau colabat.

Reacțiile adverse care pot fi observate, dar mai puțin frecvent (*afectează între 1 utilizator din 100 și 1 utilizator din 1000*) sunt:

- creșterea concentrației de metemoglobină și, astfel, o capacitate redusă de transport al oxigenului.

Reacțiile adverse care pot fi observate, dar a căror frecvență este necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*) sunt:

- Bradicardie (bătăi lente ale inimii) sau o cantitate prea mică de oxigen în sânge (desaturare a oxigenului/hipoxemie) din cauza întreruperii bruște a tratamentului
- Durere de cap, amețală, uscăciune a gâtului sau scurtare a respirației în urma expunerii accidentale la oxid de azot în aerul ambiant (de exemplu, scurgeri din echipament sau butelie).

Trebuie să informați direct personalul medical dacă prezentați dureri de cap în timp ce vă aflați în imediata apropiere a copilului dumneavoastră căruia i se administrează INOmax.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, chiar și după ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți externati, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INOmax

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

INOmax trebuie utilizat și manipulat numai de către personalul spitalului.

- Buteliile cu INOmax trebuie păstrate bine fixate pentru a evita căderea acestora și, astfel, posibilitatea de a provoca vătămări.
- INOmax trebuie utilizat și administrat doar de către personal special instruit în utilizarea și manipularea INOmax.

Trebuie respectate toate reglementările referitoare la manipularea buteliilor cu gaz sub presiune. Modul de păstrare este supravegheat de specialiști din cadrul spitalului. Buteliile cu gaz se vor păstra în încăperi bine aerisite sau în magazine ventilate unde sunt ferite de ploaie și lumina directă a soarelui.

Feriți buteliile cu gaz de șocuri, căderi, materiale oxidante și inflamabile, umezeală, surse de căldură sau aprindere.

Păstrarea în departamentul farmaceutic

Buteliile cu gaz trebuie păstrate într-un loc aerisit, curat și încuiat, destinat exclusiv păstrării gazului medicinal. În acest loc, un spațiu separat trebuie dedicat păstrării buteliilor cu gaz de oxid de azot.

Păstrarea în departamentul medical

Butelia cu gaz trebuie amplasată într-un loc dotat cu materialele corespunzătoare pentru a menține butelia în poziție verticală.

Nu aruncați butelia dacă este goală. Buteliile golite vor fi colectate de către furnizor.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INOmax

Substanța activă din INOmax este oxidul de azot 800 ppm mol/mol. Butelie de 2 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 307 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Butelie de 10 litri umplută cu gaz la o presiune absolută de 155 bari, conținând 1535 litri de gaz sub presiune de 1 bar la 15°C.

Celălalt component este azotul.

Cum arată INOmax și conținutul ambalajului

Gaz medicinal comprimat

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 2 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă standard.

O butelie cu gaz din aluminiu de 10 litri (identificare după calota acvamarin și corpul alb) umplută la o presiune de 155 bari, prevăzută cu un ventil de închidere cu valvă pentru menținerea presiunii (reziduale) pozitive din oțel inoxidabil cu racord de ieșire specific și o roată de mână pentru valvă prevăzută cu un dispozitiv INOmeter.

INOmax este disponibil în butelii din aluminiu de 2 litri și 10 litri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Suedia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Linde Gas Belgium N.V.
Westvaardijk 85
1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Lietuva

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

България

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sweden

Luxembourg/Luxemburg

Linde Gas Belgium N.V.
Westvaardijk 85
1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826

Tel: +46 8 7311000

Česká republika

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

Danmark

Linde Gas A/S
Lautruphøj 2-6
2730 Ballerup
Tlf: + 45 70 104 103
healthcare.dk@linde.com

Deutschland

Linde GmbH
Dr.-Carl-von-Linde-Straße 6-14
82049 Pullach
Tel: +49 89 7446 0
medgas@linde.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

info.healthcare.be@linde.com

Magyarország

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

Malta

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
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
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
dzialania.niepozadane@pl.linde-gas.com

Portugal

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

România

Linde Gaz România SRL
str. Avram Imbroane nr. 9

47000 Karlovac
Tel. +385 47 609 200
info.hr@gtg-plin.com

Ireland

INO Therapeutics UK
185 Carver Drive
Kent Science Park
Sittingbourne
Kent ME9 8NP
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

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

Italia

LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731 / 800 600 633

Κύπρος

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

Latvija

Linde Gas SIA,
Katrīnas iela 5
Rīga, 1045
Tel: +371 80005005
ksc.lv@linde.com

Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare.ro@linde.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

INO Therapeutics UK
185 Carver Drive
Kent Science Park
Sittingbourne
Kent ME9 8NP
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.