

## **PŘÍLOHA I**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INOmax 400 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nitrogenii oxidum (NO) 400 ppm mol/mol.

2litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 barů dodá 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

10 litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 barů dodá 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

Pomocné látky, viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Medicínální plyn, stlačený.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

INOmax je společně s ventilační podporou a ostatními příslušnými léčivými látkami indikován:

- k léčbě novorozenců narozených ve nebo po 34. týdnu těhotenství s hypoxickou respirační poruchou spojenou s klinicky nebo echokardiograficky prokázanou pulmonální hypertenzí, aby se zlepšilo okysličování krve a snížila nutnost mimotělní membránové oxygenace.
- jako součást léčby perioperační a postoperační plicní hypertenze u dospělých a dětí ve věku 0-17 let ve spojení s operací srdce, aby se selektivně snížil plicní arteriální tlak a aby se zlepšila funkce pravé komory a oxygenace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Perzistentní plicní hypertenze u novorozence (PPHN)

Oxid dusnatý musí být předepisován pod dohledem zkušeného lékaře novorozenecké intenzivní péče. Může se aplikovat pouze na odděleních péče o novorozence, jejichž pracovníci byli řádně vyškoleni v používání systému přivádějícího oxid dusnatý. INOmax se smí aplikovat pouze v souladu s předpisem neonataloga.

INOmax by se měl aplikovat ventilovaným novorozencům, u nichž se očekává nutnost podpory po dobu >24 hodin. INOmax by se měl používat pouze po optimalizaci ventilační podpory. To znamená po optimalizaci dechového objemu/tlaků a rekrutmentu plic (surfaktant, vysokofrekvenční ventilace a pozitivní koncový expirační tlak).

#### Plicní hypertenze ve spojení s operací srdce

Oxid dusnatý musí být předepisován pod dohledem lékaře se zkušenostmi s kardiotorakální anestézií a intenzivní péčí. Může se aplikovat pouze na kardiotorakálních odděleních, jejichž pracovníci byli řádně vyškoleni v používání systému přivádějícího oxid dusnatý. INOmax se smí aplikovat pouze v souladu s předpisem anesteziologa nebo lékaře jednotky intenzivní péče.

## Dávkování

### Perzistentní plicní hypertenze u novorozence

INOmax se smí aplikovat pouze po optimalizaci respirační podpory včetně použití surfaktantu. Maximální doporučená dávka INOmaxu je 20 ppm a tato dávka se nesmí překročit. Počáteční dávka při klíčových klinických zkouškách činila 20 ppm. Začíná se co nejdříve a během 4-24 hodin léčby by se dávka měla snížit na 5 ppm za předpokladu, že je arteriální oxygenace při této nižší dávce přiměřená. Léčbu inhalací oxidu dusnatého je nutno udržovat při dávce 5 ppm, dokud se oxygenace novorozence nezlepší tak, aby byl  $FiO_2$  (podíl vdechovaného kyslíku)  $< 0,60$ .

Léčba může pokračovat po dobu 96 hodin, nebo dokud se nevyřeší výchozí kyslíková desaturace a novorozenec není připraven k ukončení léčby INOmaxem. Délka léčby je variabilní, ale obvykle je kratší než čtyři dny. V případech nedostatečné reakce na vdechovaný oxid dusnatý viz bod 4.4.

### Přerušování aplikace

O přerušování aplikace INOmaxu se lze pokusit až po významném snížení podpory ventilace nebo po 96 hodinách léčby. Pokud je rozhodnuto přerušit léčbu inhalací oxidu dusnatého, musí se na 30 minut až jednu hodinu snížit dávka na 1 ppm. Jestliže při aplikaci 1 ppm INOmaxu nedojde k žádné změně,  $FiO_2$  se musí zvýšit o 10 %, podávání INOmaxu se přeruší a u novorozence se musí důsledně monitorovat příznaky hypoxemie. Jestliže je pokles oxygenace  $> 20$  %, léčba INOmaxem se musí obnovit při dávce 5 ppm a přerušování léčby se může znovu zvážit až po 12 až 24 hodinách. Dítě, u kterého nelze ukončit aplikaci INOmax do 4 dní, musí projít důkladným vyšetřením ohledně výskytu jiných nemocí.

### Plicní hypertenze spojená s operací srdce

INOmax je možné použít až po optimalizaci konzervativní podpůrné léčby. V rámci klinických zkoušek byl INOmax podáván současně s dalšími standardními léčebnými režimy v perioperativních podmínkách, včetně inotropních a vazoaktivních léčivých přípravků. Při podávání INOmaxu musí být přísně sledována hemodynamika a oxygenace.

### Novorozenci, kojenci, batolata, děti a dospívající ve věku 0-17 let:

Úvodní dávka inhalačního oxidu dusnatého je 10 ppm (part per million) inhalovaného plynu. Dávku je možné zvýšit až na 20 ppm, pokud nižší dávka nemá dostatečné klinické účinky. Měla by se podávat nejnižší účinná dávka a tato dávka by měla být snížena na 5 ppm, pokud při této nižší dávce zůstává plicní arteriální tlak a systémová arteriální oxygenace přiměřená.

Klinické údaje podporující navrhovanou dávku ve věkovém rozmezí 12-17 let jsou omezené.

### Dospělí

Úvodní dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (part per million) inhalovaného plynu. Tuto dávku lze zvýšit až na 40 ppm, pokud nemá nižší dávka dostatečné klinické účinky. Měla by se podávat nejnižší účinná dávka a tato dávka by měla být snížena na 5 ppm, pokud při této nižší dávce zůstává plicní arteriální tlak a systémová arteriální oxygenace přiměřená.

Účinky inhalovaného oxidu dusnatého jsou rychlé, pokles plicního arteriálního tlaku a zlepšení oxygenace jsou pozorovány do 5-20 minut. V případě nedostatečné odpovědi je možné dávku titrovat po uplynutí minimálně 10 minut.

Je třeba zvážit přerušování léčby, nejsou-li prospěšné fyziologické účinky patrné ani po 30 minutách od jejího zahájení.

Léčbu snižující plicní tlak lze zahájit v kterékoliv fázi perioperačního průběhu. V klinických studiích byla léčba často zahajována před odpojením z extrakorporálního oběhu. Inhalační NO byl v perioperačních podmínkách podáván po dobu až 7 dní, ale běžná doba léčby je 24-48 hodin.

### Přerušování aplikace

O přerušování aplikace INOmaxu je třeba se pokusit, jakmile byly stabilizovány hemodynamické poměry současně s odpojením od ventilátoru a s přerušováním inotropní podpory. Přerušování podávání

inhalačního oxidu dusnatého by mělo být postupné. Dávka by měla být snižována postupně o 1 ppm za 30 minut za přísného sledování systémového a centrálního tlaku a poté by měl být přísun zastaven. Pokus o přerušeni aplikace by měl být proveden minimálně jedenkrát za 12 hodin, je-li pacient stabilní na nízké dávce INOmaxu.

Příliš rychlé snižování léčby inhalačním oxidem dusnatým s sebou nese riziko opětovného zvýšení plicního arteriálního tlaku a následné oběhové nestability.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost INOmaxu u nezralých novorozenců narozených před 34. gestačním týdnem nebyla ještě stanovena. Údaje, které jsou v současnosti k dispozici, jsou popsány v bodě 5.1, ale žádná doporučení ani dávkování nelze odvodit.

#### **Způsob podání**

Pro endotracheopulmonární použití.

Oxid dusnatý se po zředění směsí kyslíku/vzduchu aplikuje pacientovi mechanickou ventilací pomocí schváleného systému aplikace oxidu dusnatého (s označením CE). Před zahájením léčby se při seřizování ujistěte, že nastavení aplikačního systému souhlasí s koncentrací plynu uvedenou na lahvi.

Tento systém musí zajišťovat stálou koncentraci vdechovaného INOmaxu bez ohledu na ventilátor. U ventilátoru pro novorozence s nepřetržitým chodem toho lze dosáhnout vpuštěním malého proudu INOmaxu do sací větve ventilačního okruhu ventilátoru. Při použití ventilátoru pro novorozence s intermitentním chodem může docházet k výkyvům koncentrace oxidu dusnatého. Aplikační systém oxidu dusnatého pro ventilátory s intermitentním chodem musí být přizpůsoben tak, aby nedocházelo k výkyvům koncentrace oxidu dusnatého.

Vdechovaná koncentrace INOmaxu se musí nepřetržitě měřit v inspirační větvi ventilačního okruhu blízko pacienta. Koncentrace oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub> se musí také měřit na stejném místě kalibrovaným schváleným měřicím monitorem (s označením CE). K zajištění bezpečí pacienta musí být nainstalována vhodná varovná signalizační zařízení pro INOmax ( $\pm 2$  ppm předepsané dávky), NO<sub>2</sub> (1 ppm) a FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Tlak v lahvi na stlačený plyn obsahující INOmax se musí zobrazovat, aby bylo možno provádět výměnu lahví na stlačený plyn bez neúmyslného přerušeni terapie, a ke včasné výměně je nutno mít k dispozici záložní lahve s plynem. INOmax musí být k dispozici pro manuální ventilaci, například při odsávání pacienta, při jeho přepravě a resuscitaci.

Pro případ selhání systému nebo výpadku síťové elektřiny je nutno mít k dispozici náhradní bateriové zdroje napájení a náhradní aplikační systém oxidu dusnatého. Napájení kontrolního přístroje musí být nezávislé na napájení aplikačního systému.

Horní hranice vystavení (průměrné vystavení) personálu působení oxidu dusnatého definovaná pracovními předpisy činí ve většině zemí 25 ppm za 8 hodin (30 mg/m<sup>3</sup>) a odpovídající hranice u NO<sub>2</sub> je 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Zaškolení k podávání*

Toto jsou klíčové body školení zdravotního personálu k podávání přípravku:

Správné seřízení a připojení

- Připojení k lahvi na stlačený plyn a k respiračnímu okruhu ventilátoru

Obsluha

- Kontrolní seznam operací před aplikací (řada kroků, které se bezprostředně před zahájením aplikace musí u každého pacienta provést, aby se zajistilo řádné fungování systému a kontrola jeho očištění od NO<sub>2</sub>)
- Nastavení zařízení na správnou koncentraci oxidu dusnatého k aplikaci

- Nastavení horních a spodních mezí výstražné signalizace monitorů NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>
- Použití náhradního manuálního aplikačního systému
- Operace správného přepínání lahví na stlačený plyn a čištění systému
- Poplašná zařízení lokalizace závad
- Kalibrace monitorů NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>
- Postup měsíční kontroly výkonu systému

#### *Sledování tvorby methemoglobinu (MetHb)*

O novorozencích a kojencích je známo, že mají v porovnání s dospělými sníženou aktivitu MetHb reduktázy. Hladina methemoglobinu se musí během jedné hodiny po zahájení léčby INOmaxem změřit analyzátozem, který spolehlivě rozlišuje fetální hemoglobin a methemoglobin. Jestliže je >2,5 %, musí se dávka INOmaxu snížit a může se zvážit aplikace redukčních léčivých přípravků, jako je metylénová modř. Ačkoli je neobvyklé, aby se původně nízká hladina methemoglobinu významně zvýšila, je rozumné opakovat měření hladiny methemoglobinu každý den nebo obden.

U dospělých, kteří prodělali operaci srdce, se má hladina methemoglobinu změřit do jedné hodiny po zahájení léčby INOmaxem. Pokud podíl methemoglobinu stoupne na úroveň, která může ohrožovat náležitou dodávku kyslíku, musí se dávka INOmaxu snížit a je možné zvážit aplikaci redukčních léčivých přípravků, jako je metylénová modř.

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

Bezprostředně před začátkem léčby pacienta je nutno očistit systém od NO<sub>2</sub>. Koncentrace NO<sub>2</sub> se musí udržovat na nejnižší možné úrovni, vždy < 0,5 ppm. Jestliže je koncentrace NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, je nutno zkontrolovat správnost fungování systému, recalibrovat analyzátor NO<sub>2</sub>, a pokud je to možné, snížit INOmax a/nebo FiO<sub>2</sub>. Jestliže dojde k neočekávané změně koncentrace INOmaxu, musí se zkontrolovat správnost fungování systému a recalibrovat analyzátor.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1..  
Novorozenci závislí na pravolevém nebo na významném levopřevládajícím cévním zkratu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Nedostatečná klinická reakce

Jestliže se klinická reakce po 4 až 6 hodinách od zahájení aplikace INOmaxu považuje za nevyhovující, je nutno zvážit následující.

Pro pacienty, kteří mají být přemístěni do jiné nemocnice, je nutno mít při přepravě k dispozici oxid dusnatý, aby se předešlo zhoršení jejich stavu v důsledku náhlého přerušování aplikace INOmaxu. Při pokračujícím zhoršování stavu nebo tehdy, kdy se nepodaří dosáhnout jeho zlepšení podle kritérií založených na místních podmínkách, je nutno zvážit záchrannou službu, například mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO), pokud je k dispozici.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Při klinických zkouškách nebyla prokázána žádná účinnost vdechování oxidu dusnatého u pacientů s vrozenou brániční kýlou.

Léčba inhalací oxidu dusnatého může při levopřevládajícím cévním zkratu zhoršit srdeční nedostatečnost. Dochází k tomu v důsledku nežádoucí pulmonální vazodilatace vyvolané inhalovaným oxidem dusnatým, což má za následek další vzestup pulmonální hyperperfuze, která může vyvolat časné (forward) nebo zpětné (backward) srdeční selhání. Proto se doporučuje provést před aplikací oxidu dusnatého katetrizaci pulmonální artérie nebo echokardiografické vyšetření hemodynamiky velkého oběhu krevního. Inhalační oxid dusnatý by měl být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s komplexní srdeční vadou, u nichž je vysoký plicní arteriální tlak důležitý pro zachování krevního oběhu.

Inhalační oxid dusnatý by měl být používán opatrně také u pacientů s porušenou funkcí levé komory a zvýšeným základním tlakem v plicních kapilárách (PCWP), protože u nich hrozí vyšší riziko rozvoje srdečního selhání (například plicního edému).

#### Přerušení léčby

Podávání INOmaxu nemá být přerušeno náhle, protože by to mohlo mít za následek zvýšení plicního arteriálního tlaku (PAP) a/nebo zhoršení okysličení krve (PaO<sub>2</sub>). Ke zhoršení okysličení krve a zvýšení tlaku PAP může také dojít u novorozenců bez zjevné reakce na INOmax. Přerušeni inhalace oxidu dusnatého se musí provést opatrně. U pacientů přepravovaných do jiného zařízení k další léčbě, kteří musí pokračovat v inhalaci oxidu dusnatého, je nutno učinit opatření k zajištění nepřetržité inhalace oxidu dusnatého během přepravy. Lékař musí mít u lůžka přístup k náhradnímu aplikačnímu systému oxidu dusnatého.

#### Vytváření methemoglobinu

Velká část inhalovaného oxidu dusnatého se absorbuje systémově. Konečnými produkty oxidu dusnatého, které vstupují do velkého oběhu krevního, jsou hlavně methemoglobin a nitrát. Koncentrace methemoglobinu v krvi se musí monitorovat (viz bod 4.2).

#### Vytváření NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub> se rychle vytváří ve směsích plynu obsahujících oxid dusnatý a O<sub>2</sub>, přičemž oxid dusnatý může způsobit zánět a poškození dýchacích cest. Pokud koncentrace oxidu dusnatého překročí hodnotu 0,5 ppm, musí se dávka oxidu dusnatého snížit.

#### Účinek na destičky

Modelování na zvířatech dokázalo, že oxid dusnatý může působit na hemostázu, což má za následek prodloužení doby krvácení. Údaje o dospělých pacientech jsou rozporné a při randomizovaných kontrolních zkouškách nebyl u novorozenců s hypoxickým respiračním selháním, kteří se narodili v termínu nebo krátce před termínem, zaznamenán žádný růst komplikací s krvácením.

Při podávání INOmaxu po dobu delší než 24 hodin pacientům s funkčními nebo kvantitativními anomáliemi destiček, s nízkými koagulačními faktory, nebo pacientům, kterým je podávána antikoagulační léčba se doporučuje pravidelné sledování hemostázy a měření doby krvácivosti.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Na základě dostupných údajů nelze vyloučit klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky užívanými při léčbě hypoxického respiračního selhání. Působení INOmaxu na nebezpečí vzniku methemoglobinemie se může sčítat s působením donorových látek oxidu dusnatého včetně nitroprusidu sodného a nitroglycerinu. INOmax byl bezpečně aplikován s tolazolinem, dopaminem, dobutaminem, steroidy, surfaktantem a vysokofrekvenční ventilací. Použití v kombinaci s jinými vazodilatačními látkami (např. sildenafilem) nebylo důkladně studováno. Dostupné údaje naznačují aditivní účinky na centrální oběh, na plicní arteriální tlak a na výkon pravé komory. V kombinaci s dalšími vazodilátátory, které působí přes systémy cGMP nebo cAMP, by měl být inhalační oxid dusnatý používán se zvýšenou opatrností.

Nebezpečí vytváření methemoglobinu se zvyšuje, pokud se souběžně s oxidem dusnatým podávají látky se známou tendencí ke zvyšování koncentrací methemoglobinu (například alkylnitraty a sulfonamidy). Během léčby inhalací oxidu dusnatého je proto nutno takové látky používat s opatrností. Prilokain, ať už se podává perorálně, parenterálně nebo lokálně, může vyvolat methemoglobinemii. Proto je při podávání INOmaxu současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími prilokain nutné dbát opatrnosti.

Oxid dusnatý v přítomnosti kyslíku rychle oxiduje na deriváty, které jsou toxické pro bronchiální epitel a pro alveolo-kapilární membránu. Hlavní vytvářenou látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>), který může působit zánět a poškození dýchacích cest. Existují také údaje ze zvířecích modelů, které naznačují vyšší náchylnost k infekcím dýchacích cest po expozici nízkým hladinám NO<sub>2</sub>. Koncentrace NO<sub>2</sub> musí

být během léčby oxidem dusnatým podávaným v dávkách <20 ppm nižší než 0,5 ppm. Jakmile koncentrace NO<sub>2</sub> překročí hodnotu 1 ppm, musí se dávka oxidu dusnatého okamžitě snížit. Informace o monitorování NO<sub>2</sub> viz bod 4.2.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou dostupné údaje o použití oxidu dusnatého u těhotných žen. Bezpečnost během těhotenství a kojení nebyla stanovena.

Není známo, zda se oxid dusnatý vylučuje do mateřského mléka.

Během těhotenství a kojení nemá být INOmax používán.

Nebyly provedeny žádné studie zabývající se vlivem na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Náhlé přerušení podávání inhalací oxidu dusnatého může způsobit rebound reakci, tedy opětovný pokles oxygenace a vzestup centrálního tlaku a následný pokles systémového krevního tlaku. Tato reakce po přerušení léčby je nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s klinickým použitím INOmaxu a může se vyskytnout časně i později v průběhu léčby.

Při jedné klinické studii (NINOS) byly skupiny léčených pacientů podobné co do výskytu a závažnosti intrakraniálního krvácení, krvácení IV. Stupně, periventrikulární leukomalacie, cerebrálního infarktu, záchvatů vyžadujících aplikaci antikonvulziva, pulmonálního krvácení nebo gastrointestinálního krvácení.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce je uveden výčet nežádoucích účinků (ADR), které byly zaznamenány při podávání přípravku INOmax ve studii CINRGI hodnotící 212 novorozenců nebo z praxe při léčbě novorozenců (do 1 měsíce věku) po uvedení přípravku na trh. Uváděné kategorie četností jsou stanoveny v těchto rozmezích: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemie <sup>a</sup>	-	-	-
Srdeční poruchy	-	-	-	-	-	Bradykardie <sup>b</sup> (po náhlém ukončení léčby)
Cévní poruchy	-	Hypotenze <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	Atelektáza <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoxie <sup>b,d</sup> Dyspnoea <sup>c</sup> Nepříjemný pocit na hrudi Pocit sucha v krku <sup>c</sup>

<b>Poruchy nervového systému</b>	-	-	-	-	-	Bolest hlavy <sup>c</sup> Závratě <sup>c</sup>
----------------------------------	---	---	---	---	---	---

a: Zjištěno z klinické studie

b: Zjištěno z praxe po uvedení přípravku na trh

c: Zjištěno z praxe po uvedení přípravku na trh, ze zkušeností zdravotníků po náhodné expozici

d: Údaje ze sledování po uvedení léku na trh (PMSS), účinky související s akutním přerušáním podávání léčivého přípravku a/nebo s chybným systémem podávání léku. Po náhlém přerušení léčby oxidem dusnatým byly popsány velmi rychlé rebound reakce jako například výrazná plicní vazokonstrikce a hypoxie, urychlující kardiiovaskulární kolaps.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Inhalace oxidu dusnatého mohou způsobit zvýšení methemoglobinu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Předávkování INOmaxem se projevuje zvýšením hladiny methemoglobinu a NO<sub>2</sub>. Zvýšení NO<sub>2</sub> může způsobit akutní poranění plic. Zvýšení hladiny methemoglobinu snižuje kapacitu přenosu kyslíku v krevním oběhu. Během klinických studií byly hladiny NO<sub>2</sub> > 3 ppm nebo hladiny methemoglobinu > 7 % léčeny snížením dávky nebo přerušáním aplikace INOmaxu.

Methemoglobinemii, která nebyla odstraněna snížením dávek nebo přerušáním léčby, lze v závislosti na klinickém stavu léčit intravenózní aplikací vitamínu C, metylenové modře nebo transfúzí krve.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je látka vytvářená mnoha buňkami těla. Uvolňuje hladké svaly cév vazbou na hemovou polovinu cytoplazmatické guanylátcyklázy, aktivací guanylátcyklázy a zvýšením nitrobuněčné hladiny cyklického guanosin 3',5'-monofosfátu, což vede k vazodilataci. Vdechování oxidu dusnatého vyvolává selektivní pulmonální vazodilataci.

INOmax patrně zvyšuje parciální tlak arteriálního kyslíku (PaO<sub>2</sub>) dilatací pulmonálních cév v lépe ventilované oblasti plic a redistribuuje tok krve z oblastí plic s nízkým ventilačně perfúzním poměrem (V/Q) do míst s normálním poměrem.

Přetrvávající pulmonální hypertenze novorozence (PPHN) vzniká jako primární vývojová vada nebo jako sekundární projev jiných nemocí, k nimž patří syndrom aspirace mekoniumu (MAS), pneumonie, seps, syndrom hyalinních membrán, vrozená brániční kýla (CDH) a pulmonální hypoplazie. U těchto stavů je odpor pulmonálních cév (PVR) vysoký, mající za následek hypoxemii, která je sekundární k pravolevému cévnímu zkratu přes pacientův ductus arteriosus mezi aortou a plicnicí a foramen ovale. INOmax může zlepšit oxygenaci (indikovanou významným zvýšením PaO<sub>2</sub>) u novorozenců s PPHN.

Účinnost přípravku INOmax byla zkoumána u dětí s hypoxickým respiračním selháním různé etiologie, které se narodily v termínu a krátce před termínem.



V rámci studie NINOS bylo randomizováno 235 novorozenců s hypoxickým respiračním selháním za účelem příjmu 100 % O<sub>2</sub> s oxidem dusnatým (n=114) nebo bez něj (n=121) většinou s počáteční koncentrací 20 ppm a s postupným snižováním, dle možností, do nižších dávek s mediánem délky aplikace 40 hodin. Cílem této dvojité slepé a randomizované studie kontrolované placebem bylo určení, zda vdechovaný oxid dusnatý omezuje incidenci smrti nebo zahájení mimotělní membránové oxygenace (ECMO). U novorozenců s nižší než plnou odezvou při 20 ppm byla hodnocena odezva na 80 ppm oxidu dusnatého nebo kontrolního plynu. Kombinovaná incidence smrti či zahájení ECMO (vhodně definovaný primární koncový bod) ukázala významné zvýhodnění skupiny s aplikací oxidu dusnatého (46 % oproti 64 %, p=0,006). Údaje dále ukázaly, že vyšší dávka oxidu dusnatého nemá žádný další prospěch. Shromážděné údaje o nežádoucích účincích vykazují podobné četnosti v obou skupinách. Výsledky mentálního, motorického, audiologického a neurologického hodnocení pacientů ve stáří 18 až 24 měsíců byly v obou skupinách podobné.

V rámci studie CINRGI bylo 186 novorozenců s hypoxickou respirační poruchou a bez plicní hypoplázie, kteří se narodili v termínu nebo krátce před termínem, randomizováno vzhledem k aplikaci INOmaxu (n=97) nebo plynného dusíku (placebo; n=89) s počáteční dávkou 20 ppm, která se během 4 až 24 hodin snižovala na 5 ppm s mediánem délky aplikace 44 hodiny. Vhodně definovaný primární koncový bod byl definován zahájením ECMO. Ve skupině s aplikací INOmaxu bylo nutno zahájit ECMO u výrazně menšího počtu novorozenců než v kontrolní skupině (31 % oproti 57 %, p < 0,001). Ve skupině s aplikací INOmaxu se významně zvýšila oxygenace měřená PaO<sub>2</sub>, OI a alveoloarteriálním gradientem (p < 0,001 u všech parametrů). Z 97 pacientů léčených INOmaxem byli 2 (2 %) ze studie vyloučeni, protože hladina jejich methemoglobinu byla vyšší než 4 %. Četnost a počet nežádoucích účinků byly v obou sledovaných skupin podobné.

U pacientů, kteří prodělali operaci srdce, je často pozorováno zvýšení plicního arteriálního tlaku vyvolané plicní vazokonstrikcí. Bylo prokázáno, že inhalace oxidu dusnatého selektivně snižuje plicní cévní rezistenci a snižuje zvýšený plicní arteriální tlak. V důsledku toho se může zvýšit ejekční frakce pravé komory. Tyto účinky postupně vedou ke zlepšení krevního oběhu a okysličení v plicním oběhu.

V rámci studie INOT27 bylo randomizováno 795 předčasně narozených dětí (gestační věk <29 týdnů) s hypoxickým respiračním selháním tak, že dostávali buď INOmax (n=395) v dávce 5 ppm, nebo dusík (placebo n=400), přičemž podávání bylo zahájeno v průběhu prvních 24 hodin života a léčba trvala nejméně 7 a nejdéle 21 dní. Primární výstup z koncových bodů sledujících účinnost jako úmrtí nebo BPD ve 36 týdnech gestačního věku se mezi oběma skupinami signifikantně nelišil, a to ani po úpravě, kde byl kovariačním faktorem gestační věk (p = 0,40) nebo porodní hmotnost (p = 0,41). Celkový výskyt intraventrikulárního krvácení byl 114 (28,9 %) ve skupině léčené iNO ve srovnání s 91 (22,9 %) ve skupině kontrolní. Celkový počet úmrtí v týdnu 36 byl mírně vyšší ve skupině léčené iNO 53/395 (13,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (10,6 %). Studie INOT25, která zkoumala účinky iNO u hypoxických předčasně narozených novorozenců, neprokázala zlepšení v přežití bez BPD. V této studii však nebyl pozorován ani žádný rozdíl v incidenci intraventrikulárního krvácení ani úmrtí. Studie BALLR1, která hodnotila také účinky iNO u předčasně narozených novorozenců, ve které bylo ale podávání iNO zahájeno v 7 dnech a v dávce 20 ppm, prokázala signifikantní zvýšení počtu přeživších novorozenců bez BPD v gestačním týdnu 36, 121 (45 %) vs. 95 (35,4 %), p<0,028. V rámci této studie nebyly pozorovány žádné známky nárůstu počtu nežádoucích účinků.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkem a vytváří oxid dusičitý.

Oxid dusnatý má jeden nepárový elektron, což způsobuje reaktivitu molekuly. V biologické tkáni může oxid dusnatý vyvářet oxid dusičitý a peroxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), nestabilní látku, která může v důsledku dalších oxidačně redukčních reakcí vyvolat poškození tkáně. Oxid dusnatý je kromě toho slučitelný s metaloproteiny a může také reagovat se skupinami SH v nitrosylových sloučeninách vytvářejících protein. Klinický význam chemické reaktivity oxidu dusnatého v tkáni není znám. Studie potvrzují, že oxid dusnatý vykazuje pulmonální farmakodynamické působení uvnitř dýchacích cest i při koncentraci 1 ppm.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila výjimku z povinnosti předložit výsledky studií s INOmaxem u všech podskupin pediatrické populace u perzistentní plicní hypertenze a dalších plicních a srdečních onemocnění. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika oxidu dusnatého byla studována na dospělých. Oxid dusnatý je po vdechnutí absorbován systémově. Většinou přechází do pulmonálního kapilárního řečiště, kde se slučuje s hemoglobinem, který je na 60 až 100 % nasycen kyslíkem. Při této úrovni nasycení kyslíkem se oxid dusnatý váže především na oxyhemoglobin, přičemž se vytváří methemoglobin a nitrát. Pokud je úroveň nasycení kyslíkem nízká, oxid dusnatý se může slučovat s deoxyhemoglobinem na přechodnou formu nitrosylhemoglobinu, která se za působení kyslíku mění na oxidy dusíku a methemoglobin. Oxid dusnatý se může v plicích slučovat s kyslíkem a vodou za tvorby oxidu dusičitého a nitridu, které naopak reagují s oxyhemoglobinem, přičemž se vytváří methemoglobin a nitrát. Konečnými produkty oxidu dusnatého, které vstupují do velkého oběhu krevního, jsou tedy hlavně methemoglobin a nitrát.

Dispozice methemoglobinu byla zkoumána jako funkce času a expozice koncentrace oxidu dusnatého u novorozenců s respirační poruchou. Koncentrace methemoglobinu vzrůstá během prvních 8 hodin působení oxidu dusnatého. Ve skupině, kde bylo aplikováno placebo, a ve skupinách s aplikací 5 ppm a 20 ppm INOmaxu zůstala průměrná úroveň methemoglobinu na hodnotě nižší než 1 %, ale ve skupině, kde bylo aplikováno 80 ppm přípravku INOmax, dosáhla hodnoty přibližně 5 %. Úrovně methemoglobinu > 7 % bylo dosaženo pouze u pacientů dostávajících 80 ppm, kteří představovali 35 % členů této skupiny. Průměrný čas k dosažení špičkové hodnoty methemoglobinu u těchto 13 pacientů činil  $10 \pm 9$  (SD) hodin (medián 8 hodin), ale u jednoho pacienta došlo k překročení 7 % úrovně až po 40 hodinách.

Nitrát byl rozpoznán jako hlavní metabolit oxidu dusnatého vylučovaný močí, který zodpovídá za > 70 % inhalované dávky oxidu dusnatého. Ledviny očisťují nitrát od plazmy rychlostí, která se blíží rychlosti glomerulární filtrace.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Akutní toxicita souvisí s anoxií, která je způsobena zvýšenou hladinou methemoglobinu.

Oxid dusnatý je v některých testovacích systémech genotoxický. Při inhalační expozici koncentracím až po doporučenou dávku (20 ppm) 20 hodin denně po dobu dvou let nebyl u potkanů pozorován žádný zjevný projev kancerogenního účinku. Vyšší expozice nebyly sledovány.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dusík

### 6.2 Inkompatibility

V přítomnosti kyslíku se NO rychle oxiduje na NO<sub>2</sub> (viz bod 4.5)

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Je nutno dodržovat všechna nařízení týkající se zacházení s tlakovými nádobami.

Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných místnostech nebo venku ve větraných přístřešcích, kde jsou chráněny před deštěm a přímým slunečním světlem.

Chraňte lahve na stlačený plyn před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

### Uchovávání v lékárně

Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat ve vzdušném a čistém uzavřeném prostoru, určenému pouze k uchovávání léčivého plynu. V tomto prostoru je nutno vymezit oddělené místo pro uchovávání lahví na stlačený oxid dusnatý.

### Uchovávání ve zdravotnickém zařízení

Lahev na stlačený plyn se musí uložit na místo vybavené vhodným materiálem, který ji bude udržovat ve svislé poloze.

### Přeprava lahví na stlačený plyn

Lahve na stlačený plyn se musí přepravovat s vhodným materiálem, který je bude chránit před nebezpečnými úderů a pády.

Při přepravě pacientů léčených INOmaxem uvnitř nemocnice nebo mezi nemocnicemi je nutno Lahve na stlačený plyn důkladně upevnit, aby byly ve svislé poloze a vyloučilo se nebezpečí jejich pádu nebo nevhodné modifikace výstupu. Zvláštní pozornost je nutno věnovat také připevnění regulátoru tlaku, aby se vyloučilo nebezpečí jeho náhodného poškození.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Velikosti balení:

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Návod k použití/manipulaci s INOmaxem

Při připojování lahve INOmax k systému pro podání se vždy ujistěte, že koncentrace uvedená na lahvi je shodná s koncentrací, pro kterou je tento systém určen.

K vyloučení všech nehod je nutno přísně dodržovat tyto pokyny:

- před použitím se musí zkontrolovat, zda je materiál v dobrém stavu
- Lahve na stlačený plyn se musí dobře uložit, aby nedošlo k nevhodnému pádu
- ventil musí být zcela otevřen, ale nesmí se otvírat s použitím násilí
- vadný ventil nesmí být používán ani opravován. Vraťte distributorovi nebo výrobci.

- nesmí se používat lahev na stlačený plyn, jejíž ventil není chráněn víkem nebo krytem
- musí se používat speciální přípojka se závitem 30 mm určená pro zdravotnictví, která vyhovuje požadavkům ISO 5145 a je opatřena regulátorem tlaku dimenzovaným na tlak rovnající se minimálně 1,5 násobku maximálního provozního tlaku (155 barů) lahve na stlačený plyn
- tlakový regulátor se musí před každým použitím očistit od směsi oxidu dusnatého a oxidu dusičitého, aby se zabránilo vdechování oxidu dusičitého
- regulátor tlaku se nesmí utahovat klíčem nebo jiným nástrojem, aby nedošlo k rozdrčení těsnění

Celé zařízení sloužící k aplikaci oxidu dusnatého, včetně konektorů, spojek, potrubí a okruhů, musí být vyrobeno z materiálů, které jsou s tímto plynem kompatibilní. Z hlediska koroze lze aplikační systém rozdělit na dvě oblasti: 1) od ventilu lahve na stlačený plyn ke zvlhčovači (suchý plyn) a 2) od zvlhčovače k výstupu (vlhký plyn, který může obsahovat NO<sub>2</sub>). Testy ukazují, že směsi suchého oxidu dusnatého lze používat s většinou materiálů. Nicméně přítomnost oxidu dusičitého a vlhkosti vytváří agresivní atmosféru. Z kovových konstrukčních materiálů je možno doporučit pouze nerezovou ocel. Testované polymery, které mohou být použity v zařízení k podávání oxidu dusnatého, zahrnují polyethylen (PE) a polypropylen (PP). Butylová pryž, polyamid a polyurethan by se neměly používat. Polytrifluorochloroethylen, hexafluoropropen-vinyliden copolymer a polytetrafluorethylen se používají v širší míře s čistým oxidem dusnatým a jinými korozivními plyny. Ty byly považovány za tak inertní, že jejich testování nebylo nutné.

Instalace potrubí s rozvodem oxidu dusnatého se zásobní stanicí lahví se stlačeným plynem, pevnou sítí a koncovými jednotkami je zakázáno.

Obecně není nutno řešit vychytávání přebytečného plynu, je však nutno vzít v úvahu kvalitu vzduchu na pracovišti a zbytkové koncentrace NO nebo NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> nesmí přesáhnout zákonem stanovené limity expozice na pracovišti. Náhodná expozice nemocničního personálu přípravku INOmax byla spojována s nežádoucími účinky (viz bod 4.8).

Láhve s běžným ventilem s ručním kolečkem nelze s přívodním zařízením INOmax DSIR používat.

#### Návod k likvidaci lahví na stlačený plyn

Lahev na stlačený plyn po vyprázdnění nevyhazujte. Prázdné lahve na stlačený plyn shromažďuje dodavatel.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. srpna 2011  
Prodloužení registrace: 1. června 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INOmax 800 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nitrogenii oxidum (NO) 800 ppm mol/mol.

2litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 barů dodá 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

10 litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 barů dodá 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

Pomocné látky, viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Medicínální plyn, stlačený.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

INOmax je společně s ventilační podporou a ostatními příslušnými léčivými látkami indikován:

- k léčbě novorozenců narozených ve nebo po 34. týdnu těhotenství s hypoxickou respirační poruchou spojenou s klinicky nebo echokardiograficky prokázanou pulmonální hypertenzí, aby se zlepšilo okysličování krve a snížila nutnost mimotělní membránové oxygenace.
- jako součást léčby perioperační a postoperační plicní hypertenze u dospělých a dětí ve věku 0-17 let ve spojení s operací srdce, aby se selektivně snížil plicní arteriální tlak a aby se zlepšila funkce pravé komory a oxygenace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Perzistentní plicní hypertenze u novorozence (PPHN)

Oxid dusnatý musí být předepisován pod dohledem zkušeného lékaře novorozenecké intenzivní péče. Může se aplikovat pouze na odděleních péče o novorozence, jejichž pracovníci byli řádně vyškoleni v používání systému přivádějícího oxid dusnatý. INOmax se smí aplikovat pouze v souladu s předpisem neonataloga.

INOmax by se měl aplikovat ventilovaným novorozencům, u nichž se očekává nutnost podpory po dobu >24 hodin. INOmax by se měl používat pouze po optimalizaci ventilační podpory. To znamená po optimalizaci dechového objemu/tlaků a rekrutmentu plic (surfaktant, vysokofrekvenční ventilace a pozitivní koncový expirační tlak).

#### Plicní hypertenze ve spojení s operací srdce

Oxid dusnatý musí být předepisován pod dohledem lékaře se zkušenostmi s kardiotorakální anestézií a intenzivní péčí. Může se aplikovat pouze na kardiotorakálních odděleních, jejichž pracovníci byli řádně vyškoleni v používání systému přivádějícího oxid dusnatý. INOmax se smí aplikovat pouze v souladu s předpisem anesteziologa nebo lékaře jednotky intenzivní péče.

## Dávkování

### Perzistentní plicní hypertenze u novorozence

INOmax se smí aplikovat pouze po optimalizaci respirační podpory včetně použití surfaktantu. Maximální doporučená dávka INOmaxu je 20 ppm a tato dávka se nesmí překročit. Počáteční dávka při klíčových klinických zkouškách činila 20 ppm. Začíná se co nejdříve a během 4-24 hodin léčby by se dávka měla snížit na 5 ppm za předpokladu, že je arteriální oxygenace při této nižší dávce přiměřená. Léčbu inhalací oxidu dusnatého je nutno udržovat při dávce 5 ppm, dokud se oxygenace novorozence nezlepší tak, aby byl  $FiO_2$  (podíl vdechovaného kyslíku)  $< 0,60$ .

Léčba může pokračovat po dobu 96 hodin nebo dokud se nevyřeší výchozí kyslíková desaturace a novorozenec není připraven k ukončení léčby INOmaxem. Délka léčby je variabilní, ale obvykle je kratší než čtyři dny. V případech nedostatečné reakce na vdechovaný oxid dusnatý viz bod 4.4.

### Přerušení aplikace

O přerušení aplikace INOmaxu se lze pokusit až po významném snížení podpory ventilace nebo po 96 hodinách léčby. Pokud je rozhodnuto přerušit léčbu inhalací oxidu dusnatého, musí se na 30 minut až jednu hodinu snížit dávka na 1 ppm. Jestliže při aplikaci 1 ppm INOmaxu nedojde k žádné změně,  $FiO_2$  se musí zvýšit o 10 %, podávání INOmaxu se přeruší a u novorozence se musí důsledně monitorovat příznaky hypoxemie. Jestliže je pokles oxygenace  $>20$  %, léčba INOmaxem se musí obnovit při dávce 5 ppm a přerušeni léčby se může znovu zvážit až po 12 až 24 hodinách. Dítě, u kterého nelze ukončit aplikaci INOmax do 4 dní, musí projít důkladným vyšetřením ohledně výskytu jiných nemocí.

### Plicní hypertenze spojená s operací srdce

INOmax je možné použít až po optimalizaci konzervativní podpůrné léčby. V rámci klinických zkoušek byl INOmax podáván současně s dalšími standardními léčebnými režimy v perioperativních podmínkách, včetně inotropních a vazoaktivních léčivých přípravků. Při podávání INOmaxu musí být přísně sledována hemodynamika a oxygenace.

### Novorozenci, kojenci, batolata, děti a dospívající ve věku 0-17 let:

Úvodní dávka inhalačního oxidu dusnatého je 10 ppm (part per million) inhalovaného plynu. Dávku je možné zvýšit až na 20 ppm, pokud nižší dávka nemá dostatečné klinické účinky. Měla by se podávat nejnižší účinná dávka a tato dávka by měla být snížena na 5 ppm, pokud při této nižší dávce zůstává plicní arteriální tlak a systémová arteriální oxygenace přiměřená.

Klinické údaje podporující navrhovanou dávku ve věkovém rozmezí 12-17 let jsou omezené.

### Dospělí

Úvodní dávka inhalovaného oxidu dusnatého je 20 ppm (part per million) inhalovaného plynu. Tuto dávku lze zvýšit až na 40 ppm, pokud nemá nižší dávka dostatečné klinické účinky. Měla by se podávat nejnižší účinná dávka a tato dávka by měla být snížena na 5 ppm, pokud při této nižší dávce zůstává plicní arteriální tlak a systémová arteriální oxygenace přiměřená.

Účinky inhalovaného oxidu dusnatého jsou rychlé, pokles plicního arteriálního tlaku a zlepšení oxygenace jsou pozorovány do 5-20 minut. V případě nedostatečné odpovědi je možné dávku titrovat po uplynutí minimálně 10 minut.

Je třeba zvážit přerušeni léčby, nejsou-li prospěšné fyziologické účinky patrné ani po 30 minutách od jejího zahájení.

Léčbu snižující plicní tlak lze zahájit v kterékoliv fázi perioperačního průběhu. V klinických studiích byla léčba často zahajována před odpojením z extrakorporálního oběhu. Inhalační NO byl v perioperačních podmínkách podáván po dobu až 7 dní, ale běžná doba léčby je 24–48 hodin.

### Přerušeni aplikace

O přerušeni aplikace INOmaxu je třeba se pokusit, jakmile byly stabilizovány hemodynamické poměry současně s odpojením od ventilátoru a s přerušeni inotropní podpory. Přerušeni podávání

inhalačního oxidu dusnatého by mělo být postupné. Dávka by měla být snižována postupně o 1 ppm za 30 minut za přísného sledování systémového a centrálního tlaku a poté by měl být přísun zastaven. Pokus o přerušeni aplikace by měl být proveden minimálně jedenkrát za 12 hodin, je-li pacient stabilní na nízké dávce INOmaxu.

Příliš rychlé snižování léčby inhalačním oxidem dusnatým s sebou nese riziko opětovného zvýšení plicního arteriálního tlaku a následné oběhové nestability.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost INOmaxu u nezralých novorozenců narozených před 34. gestačním týdnem nebyla ještě stanovena. Údaje, které jsou v současnosti k dispozici, jsou popsány v bodě 5.1, ale žádná doporučení ani dávkování nelze odvodit.

#### **Způsob podání**

Pro endotracheopulmonární použití.

Oxid dusnatý se po zředění směsí kyslíku/vzduchu aplikuje pacientovi mechanickou ventilací pomocí schváleného systému aplikace oxidu dusnatého (s označením CE). Před zahájením léčby se při seřizování ujistěte, že nastavení aplikačního systému souhlasí s koncentrací plynu uvedenou na lahvi.

Tento systém musí zajišťovat stálou koncentraci vdechovaného INOmaxu bez ohledu na ventilátor. U ventilátoru pro novorozence s nepřetržitým chodem toho lze dosáhnout vpuštěním malého proudu INOmaxu do sací větve ventilačního okruhu ventilátoru. Při použití ventilátoru pro novorozence s intermitentním chodem může docházet k výkyvům koncentrace oxidu dusnatého. Aplikační systém oxidu dusnatého pro ventilátory s intermitentním chodem musí být přizpůsoben tak, aby nedocházelo k výkyvům koncentrace oxidu dusnatého.

Vdechovaná koncentrace INOmaxu se musí nepřetržitě měřit v inspirační větvi ventilačního okruhu blízko pacienta. Koncentrace oxidu dusičitého (NO<sub>2</sub>) a FiO<sub>2</sub> se musí také měřit na stejném místě kalibrovaným schváleným měřicím monitorem (s označením CE). K zajištění bezpečí pacienta musí být nainstalována vhodná varovná signalizační zařízení pro INOmax (± 2 ppm předepsané dávky), NO<sub>2</sub> (1 ppm) a FiO<sub>2</sub> (± 0,05). Tlak v lahvi na stlačený plyn obsahující INOmax se musí zobrazovat, aby bylo možno provádět výměnu lahví na stlačený plyn bez neúmyslného přerušeni terapie, a ke včasné výměně je nutno mít k dispozici záložní lahve s plynem. INOmax musí být k dispozici pro manuální ventilaci, například při odsávání pacienta, při jeho přepravě a resuscitaci.

Pro případ selhání systému nebo výpadku síťové elektřiny je nutno mít k dispozici náhradní bateriové zdroje napájení a náhradní aplikační systém oxidu dusnatého. Napájení kontrolního přístroje musí být nezávislé na napájení aplikačního systému.

Horní hranice vystavení (průměrné vystavení) personálu působení oxidu dusnatého definovaná pracovními předpisy činí ve většině zemí 25 ppm za 8 hodin (30 mg/m<sup>3</sup>) a odpovídající hranice u NO<sub>2</sub> je 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Zaškolení k podávání*

Toto jsou klíčové body školení zdravotního personálu k podávání přípravku:

Správné seřízení a připojení

- Připojení k lahvi na stlačený plyn a k respiračnímu okruhu ventilátoru

Obsluha

- Kontrolní seznam operací před aplikací (řada kroků, které se bezprostředně před zahájením aplikace musí u každého pacienta provést, aby se zajistilo řádné fungování systému a kontrola jeho očištění od NO<sub>2</sub>)
- Nastavení zařízení na správnou koncentraci oxidu dusnatého k aplikaci
- Nastavení horních a spodních mezí výstražné signalizace monitorů NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>



- Použití náhradního manuálního aplikačního systému
- Operace správného přepínání lahví na stlačený plyn a čištění systému
- Poplašná zařízení lokalizace závad
- Kalibrace monitorů NO, NO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>
- Postup měsíční kontroly výkonu systému

#### *Sledování tvorby methemoglobinu (MetHb)*

O novorozencích a kojencích je známo, že mají v porovnání s dospělými sníženou aktivitu MetHb reductázy. Hladina methemoglobinu se musí během jedné hodiny po zahájení léčby INOmaxem změřit analyzátozem, který spolehlivě rozlišuje fetální hemoglobin a methemoglobin. Jestliže je >2,5 %, musí se dávka INOmaxu snížit a může se zvážit aplikace redukčních léčivých přípravků, jako je metylénová modř. Ačkoli je neobvyklé, aby se původně nízká hladina methemoglobinu významně zvýšila, je rozumné opakovat měření hladiny methemoglobinu každý den nebo obden.

U dospělých, kteří prodělali operaci srdce, se má hladina methemoglobinu změřit do jedné hodiny po zahájení léčby INOmaxem. Pokud podíl methemoglobinu stoupne na úroveň, která může ohrožovat náležitou dodávku kyslíku, musí se dávka INOmaxu snížit a je možné zvážit aplikaci redukčních léčivých přípravků, jako je metylénová modř.

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

Bezprostředně před začátkem léčby pacienta je nutno očistit systém od NO<sub>2</sub>. Koncentrace NO<sub>2</sub> se musí udržovat na nejnižší možné úrovni, vždy < 0,5 ppm. Jestliže je koncentrace NO<sub>2</sub> > 0,5 ppm, je nutno zkontrolovat správnost fungování systému, recalibrovat analyzátor NO<sub>2</sub>, a pokud je to možné, snížit INOmax a/nebo FiO<sub>2</sub>. Jestliže dojde k neočekávané změně koncentrace INOmaxu, musí se zkontrolovat správnost fungování systému a recalibrovat analyzátor.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Novorozenci závislí na pravolevém nebo na významném levopřevládajícím cévním zkratu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Nedostatečná klinická reakce

Jestliže se klinická reakce po 4 až 6 hodinách od zahájení aplikace INOmaxu považuje za nevyhovující, je nutno zvážit následující.

Pro pacienty, kteří mají být přemístěni do jiné nemocnice, je nutno mít při přepravě k dispozici oxid dusnatý, aby se předešlo zhoršení jejich stavu v důsledku náhlého přerušování aplikace INOmaxu. Při pokračujícím zhoršování stavu nebo tehdy, kdy se nepodaří dosáhnout jeho zlepšení podle kritérií založených na místních podmínkách, je nutno zvážit záchrannou službu, například mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO), pokud je k dispozici.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Při klinických zkouškách nebyla prokázána žádná účinnost vdechování oxidu dusnatého u pacientů s vrozenou brániční kýlou.

Léčba inhalací oxidu dusnatého může při levopřevládajícím cévním zkratu zhoršit srdeční nedostatečnost. Dochází k tomu v důsledku nežádoucí pulmonální vazodilatace vyvolané inhalovaným oxidem dusnatým, což má za následek další vzestup pulmonální hyperperfuze, která může vyvolat časné (forward) nebo zpětné (backward) srdeční selhání. Proto se doporučuje provést před aplikací oxidu dusnatého katetrizaci pulmonální artérie nebo echokardiografické vyšetření hemodynamiky velkého oběhu krevního. Inhalační oxid dusnatý by měl být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s komplexní srdeční vadou, u nichž je vysoký plicní arteriální tlak důležitý pro zachování krevního oběhu.

Inhalační oxid dusnatý by měl být používán opatrně také u pacientů s porušenou funkcí levé komory a zvýšeným základním tlakem v plicních kapilárách (PCWP), protože u nich hrozí vyšší riziko rozvoje srdečního selhání (například plicního edému).

#### Přerušení léčby

Podávání INOmaxu nemá být přerušeno náhle, protože by to mohlo mít za následek zvýšení plicního arteriálního tlaku (PAP) a/nebo zhoršení okysličení krve (PaO<sub>2</sub>). Ke zhoršení okysličení krve a zvýšení tlaku PAP může také dojít u novorozenců bez zjevné reakce na INOmax. Přerušeni inhalace oxidu dusnatého se musí provést opatrně. U pacientů přepravovaných do jiného zařízení k další léčbě, kteří musí pokračovat v inhalaci oxidu dusnatého, je nutno učinit opatření k zajištění nepřetržité inhalace oxidu dusnatého během přepravy. Lékař musí mít u lůžka přístup k náhradnímu aplikačnímu systému oxidu dusnatého.

#### Vytváření methemoglobinu

Velká část inhalovaného oxidu dusnatého se absorbuje systémově. Konečnými produkty oxidu dusnatého, které vstupují do velkého oběhu krevního, jsou hlavně methemoglobin a nitrát. Koncentrace methemoglobinu v krvi se musí monitorovat (viz bod 4.2).

#### Vytváření NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub> se rychle vytváří ve směsích plynu obsahujících oxid dusnatý a O<sub>2</sub>, přičemž oxid dusnatý může způsobit zánět a poškození dýchacích cest. Pokud koncentrace oxidu dusnatého překročí hodnotu 0,5 ppm, musí se dávka oxidu dusnatého snížit .

#### Účinek na destičky

Modelování na zvířatech dokázalo, že oxid dusnatý může působit na hemostázu, což má za následek prodloužení doby krvácení. Údaje o dospělých pacientech jsou rozporné a při randomizovaných kontrolních zkouškách nebyl u novorozenců s hypoxickým respiračním selháním, kteří se narodili v termínu nebo krátce před termínem, zaznamenán žádný růst komplikací s krvácením.

Při podávání INOmaxu po dobu delší než 24 hodin pacientům s funkčními nebo kvantitativními anomáliemi destiček, s nízkými koagulačními faktory, nebo pacientům, kterým je podávána antikoagulační léčba se doporučuje pravidelné sledování hemostázy a měření doby krvácivosti.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Na základě dostupných údajů nelze vyloučit klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky užívanými při léčbě hypoxického respiračního selhání. Působení INOmaxu na nebezpečí vzniku methemoglobinemie se může sčítat s působením donorových látek oxidu dusnatého včetně nitroprusidu sodného a nitroglycerinu. INOmax byl bezpečně aplikován s tolazolinem, dopaminem, dobutaminem, steroidy, surfaktantem a vysokofrekvenční ventilací. Použití v kombinaci s jinými vazodilatačními látkami (např. sildenafilem) nebylo důkladně studováno. Dostupné údaje naznačují aditivní účinky na centrální oběh, na plicní arteriální tlak a na výkon pravé komory. V kombinaci s dalšími vazodilátátory, které působí přes systémy cGMP nebo cAMP, by měl být inhalační oxid dusnatý používán se zvýšenou opatrností.

Nebezpečí vytváření methemoglobinu se zvyšuje, pokud se souběžně s oxidem dusnatým podávají látky se známou tendencí ke zvyšování koncentrací methemoglobinu (například alkylnitraty a sulfonamidy). Během léčby inhalací oxidu dusnatého je proto nutno takové látky používat s opatrností. Prilokain, ať už se podává perorálně, parenterálně nebo lokálně, může vyvolat methemoglobinemii. Proto je při podávání INOmaxu současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími prilokain nutné dbát opatrnosti.

Oxid dusnatý v přítomnosti kyslíku rychle oxiduje na deriváty, které jsou toxické pro bronchiální epitel a pro alveolo-kapilární membránu. Hlavní vytvářenou látkou je oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>), který může působit zánět a poškození dýchacích cest. Existují také údaje ze zvířecích modelů, které naznačují vyšší náchylnost k infekcím dýchacích cest po expozici nízkým hladinám NO<sub>2</sub>. Koncentrace NO<sub>2</sub> musí

být během léčby oxidem dusnatým podávaným v dávkách <20 ppm nižší než 0,5 ppm. Jakmile koncentrace NO<sub>2</sub> překročí hodnotu 1 ppm, musí se dávka oxidu dusnatého okamžitě snížit. Informace o monitorování NO<sub>2</sub> viz bod 4.2.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou dostupné údaje o použití oxidu dusnatého u těhotných žen. Bezpečnost během těhotenství a kojení nebyla stanovena.

Není známo, zda se oxid dusnatý vylučuje do mateřského mléka.

Během těhotenství a kojení nemá být INOmax používán.

Nebyly provedeny žádné studie zabývající se vlivem na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnosti přípravku

Náhlé přerušení podávání inhalací oxidu dusnatého může způsobit rebound reakci, tedy opětovný pokles oxygenace a vzestup centrálního tlaku a následný pokles systémového krevního tlaku. Tato reakce po přerušení léčby je nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s klinickým použitím INOmaxu a může se vyskytnout časně i později v průběhu léčby.

Při jedné klinické studii (NINOS) byly skupiny léčených pacientů podobné co do výskytu a závažnosti intrakraniálního krvácení, krvácení IV. stupně, periventrikulární leukomalacie, cerebrálního infarktu, záchvatů vyžadujících aplikaci antikonvulziva, pulmonálního krvácení nebo gastrointestinálního krvácení.

##### Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

V tabulce je uveden výčet nežádoucích účinků (ADR), které byly zaznamenány při podávání přípravku INOmax v průzkumu CINRGI zkoumajícím 212 novorozenců nebo z praxe při léčbě novorozenců po uvedení přípravku na trh (do 1 měsíce věku). Uváděné kategorie četnosti jsou stanoveny v těchto rozmezích: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemie <sup>a</sup>	-	-	-
Srdeční poruchy	-	-	-	-	-	Bradykardie <sup>b</sup> (po náhlém ukončení léčby)
Cévní poruchy	-	Hypotenze <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	Atelektáza <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoxie <sup>b,d</sup> Dyspnoe <sup>c</sup> Dušnost <sup>c</sup> Pocit sucha v krku <sup>c</sup>

<b>Poruchy nervového systému</b>	-	-	-	-	-	Bolest hlavy <sup>c</sup> Závratě <sup>c</sup>
----------------------------------	---	---	---	---	---	---

a: Zjištěno z klinického průzkumu

b: Zjištěno z praxe po uvedení přípravku na trh

c: Zjištěno z praxe po uvedení přípravku na trh, ze zkušeností odborníků ve zdravotnictví po náhodné expozici

d: Údaje ze sledování po uvedení léku na trh (PMSS), účinky související s akutním přerušением podávání léčivého přípravku a/nebo s chybným systémem podávání léku. Po náhlém přerušení léčby oxidem dusnatým byly popsány velmi rychlé rebound reakce jako například výrazná plicní vazokonstrikce a hypoxie, urychlující kardiovaskulární kolaps.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Inhalace oxidu dusnatého mohou způsobit zvýšení methemoglobinu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Předávkování INOmaxem se projevuje zvýšením hladiny methemoglobinu a NO<sub>2</sub>. Zvýšení NO<sub>2</sub> může způsobit akutní poranění plic. Zvýšení hladiny methemoglobinu snižuje kapacitu přenosu kyslíku v krevním oběhu. Během klinických studií byly hladiny NO<sub>2</sub> > 3 ppm nebo hladiny methemoglobinu > 7 % léčeny snížením dávky nebo přerušением aplikace INOmaxu.

Methemoglobinemii, která nebyla odstraněna snížením dávek nebo přerušением léčby, lze v závislosti na klinickém stavu léčit intravenózní aplikací vitamínu C, metylenové modře nebo transfúzí krve.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX01.

Oxid dusnatý je látka vytvářená mnoha buňkami těla. Uvolňuje hladké svaly cév vazbou na hemovou polovinu cytoplazmatické guanylátacyklázy, aktivací guanylátacyklázy a zvýšením nitroboněčné hladiny cyklického guanosin 3',5'-monofosfátu, což vede k vazodilataci. Vdechování oxidu dusnatého vyvolává selektivní pulmonální vazodilataci.

INOmax patrně zvyšuje parciální tlak arteriálního kyslíku (PaO<sub>2</sub>) dilatací pulmonálních cév v lépe ventilované oblasti plic a redistribuuje tok krve z oblastí plic s nízkým ventilačně perfúzním poměrem (V/Q) do míst s normálním poměrem.

Přetrvávající pulmonální hypertenze novorozence (PPHN) vzniká jako primární vývojová vada nebo jako sekundární projev jiných nemocí, k nimž patří syndrom aspirace mekonie (MAS), pneumonie, sepse, syndrom hyalinních membrán, vrozená brániční kýla (CDH) a pulmonální hypoplazie. U těchto stavů je odpor pulmonálních cév (PVR) vysoký, mající za následek hypoxemii, která je sekundární k pravolevému cévnímu zkratu přes pacientův ductus arteriosus mezi aortou a plicnicí a foramen ovale. INOmax může zlepšit oxygenaci (indikovanou významným zvýšením PaO<sub>2</sub>) u novorozenců s PPHN.

Účinnost přípravku INOmax byla zkoumána u dětí s hypoxickým respiračním selháním různé etiologie, které se narodily v termínu a krátce před termínem.

V rámci studie NINOS bylo randomizováno 235 novorozenců s hypoxickým respiračním selháním za účelem příjmu 100 % O<sub>2</sub> s oxidem dusnatým (n=114) nebo bez něj (n=121) většinou s počáteční koncentrací 20 ppm a s postupným snižováním, dle možností, do nižších dávek s mediánem délky aplikace 40 hodin. Cílem této dvojité slepé a randomizované studie kontrolované placebem bylo určení, zda vdechovaný oxid dusnatý omezuje incidenci smrti nebo zahájení mimotělní membránové oxygenace (ECMO). U novorozenců s nižší než plnou odezvou při 20 ppm byla hodnocena odezva na 80 ppm oxidu dusnatého nebo kontrolního plynu. Kombinovaná incidence smrti či zahájení ECMO (vhodně definovaný primární koncový bod) ukázala významné zvýhodnění skupiny s aplikací oxidu dusnatého (46 % oproti 64 %, p=0,006). Údaje dále ukázaly, že vyšší dávka oxidu dusnatého nemá žádný další prospěch. Shromážděné údaje o nežádoucích účincích vykazují podobné četnosti v obou skupinách. Výsledky mentálního, motorického, audiologického a neurologického hodnocení pacientů ve stáří 18 až 24 měsíců byly v obou skupinách podobné.

V rámci studie CINRGI bylo 186 novorozenců s hypoxickou respirační poruchou a bez plicní hypoplázie, kteří se narodili v termínu nebo krátce před termínem, randomizováno vzhledem k aplikaci INOmaxu (n=97) nebo plynného dusíku (placebo; n=89) s počáteční dávkou 20 ppm, která se během 4 až 24 hodin snižovala na 5 ppm s mediánem délky aplikace 44 hodiny. Vhodně definovaný primární koncový bod byl definován zahájením ECMO. Ve skupině s aplikací INOmaxu bylo nutno zahájit ECMO u výrazně menšího počtu novorozenců než v kontrolní skupině (31 % oproti 57 %, p < 0,001). Ve skupině s aplikací INOmaxu se významně zvýšila oxygenace měřená PaO<sub>2</sub>, OI a alveoloarteriálním gradientem (p < 0,001 u všech parametrů). Z 97 pacientů léčených INOmaxem byli 2 (2 %) ze studie vyloučeni, protože hladina jejich methemoglobinu byla vyšší než 4 %. Četnost a počet nežádoucích účinků byly v obou sledovaných skupin podobné.

U pacientů, kteří prodělali operaci srdce, je často pozorováno zvýšení plicního arteriálního tlaku vyvolané plicní vazokonstrikcí. Bylo prokázáno, že inhalace oxidu dusnatého selektivně snižuje plicní cévní rezistenci a snižuje zvýšený plicní arteriální tlak. V důsledku toho se může zvýšit ejekční frakce pravé komory. Tyto účinky postupně vedou ke zlepšení krevního oběhu a okysličení v plicním oběhu.

V rámci studie INOT27 bylo randomizováno 795 předčasně narozených dětí (gestační věk <29 týdnů) s hypoxickým respiračním selháním tak, že dostávali buď INOmax (n=395) v dávce 5 ppm, nebo dusík (placebo n=400), přičemž podávání bylo zahájeno v průběhu prvních 24 hodin života a léčba trvala nejméně 7 a nejdéle 21 dní. Primární výstup z koncových bodů sledujících účinnost jako úmrtí nebo BPD ve 36 týdnech gestačního věku se mezi oběma skupinami signifikantně nelišil, a to ani po úpravě, kde byl kovariačním faktorem gestační věk (p = 0,40) nebo porodní hmotnost (p = 0,41). Celkový výskyt intraventrikulárního krvácení byl 114 (28,9 %) ve skupině léčené iNO ve srovnání s 91 (22,9 %) ve skupině kontrolní. Celkový počet úmrtí v týdnu 36 byl mírně vyšší ve skupině léčené iNO 53/395 (13,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (10,6 %). Studie INOT25, která zkoumala účinky iNO u hypoxických předčasně narozených novorozenců, neprokázala zlepšení v přežití bez BPD. V této studii však nebyl pozorován ani žádný rozdíl v incidenci intraventrikulárního krvácení ani úmrtí. Studie BALLR1, která hodnotila také účinky iNO u předčasně narozených novorozenců, ve které bylo ale podávání iNO zahájeno v 7 dnech a v dávce 20 ppm, prokázala signifikantní zvýšení počtu přeživších novorozenců bez BPD v gestačním týdnu 36, 121 (45 %) vs. 95 (35,4 %), p<0,028. V rámci této studie nebyly pozorovány žádné známky nárůstu počtu nežádoucích účinků.

Oxid dusnatý chemicky reaguje s kyslíkem a vytváří oxid dusičitý.

Oxid dusnatý má jeden nepárový elektron, což způsobuje reaktivitu molekuly. V biologické tkáni může oxid dusnatý vyvářet oxid dusičitý a peroxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), nestabilní látku, která může v důsledku dalších oxidačně redukčních reakcí vyvolat poškození tkáně. Oxid dusnatý je kromě toho slučitelný s metaloproteiny a může také reagovat se skupinami SH v nitrosylových sloučeninách vytvářejících protein. Klinický význam chemické reaktivity oxidu dusnatého v tkáni není znám. Studie potvrzují, že oxid dusnatý vykazuje pulmonální farmakodynamické působení uvnitř dýchacích cest i při koncentraci 1 ppm.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila výjimku z povinnosti předložit výsledky studií s INOmaxem u všech podskupin pediatrické populace u perzistentní plicní hypertenze a dalších plicních a srdečních onemocnění. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika oxidu dusnatého byla studována na dospělých. Oxid dusnatý je po vdechnutí absorbován systémově. Většinou přechází do pulmonálního kapilárního řečiště, kde se slučuje s hemoglobinem, který je na 60 až 100 % nasycen kyslíkem. Při této úrovni nasycení kyslíkem se oxid dusnatý váže především na oxyhemoglobin, přičemž se vytváří methemoglobin a nitrát. Pokud je úroveň nasycení kyslíkem nízká, oxid dusnatý se může slučovat s deoxyhemoglobinem na přechodnou formu nitrosylhemoglobinu, která se za působení kyslíku mění na oxidy dusíku a methemoglobin. Oxid dusnatý se může v plicích slučovat s kyslíkem a vodou za tvorby oxidu dusičitého a nitridu, které naopak reagují s oxyhemoglobinem, přičemž se vytváří methemoglobin a nitrát. Konečnými produkty oxidu dusnatého, které vstupují do velkého oběhu krevního, jsou tedy hlavně methemoglobin a nitrát.

Dispozice methemoglobinu byla zkoumána jako funkce času a expozice koncentrace oxidu dusnatého u novorozenců s respirační poruchou. Koncentrace methemoglobinu vzrůstá během prvních 8 hodin působení oxidu dusnatého. Ve skupině, kde bylo aplikováno placebo, a ve skupinách s aplikací 5 ppm a 20 ppm INOmaxu zůstala průměrná úroveň methemoglobinu na hodnotě nižší než 1 %, ale ve skupině, kde bylo aplikováno 80 ppm přípravku INOmax, dosáhla hodnoty přibližně 5 %. Úrovně methemoglobinu > 7 % bylo dosaženo pouze u pacientů dostávajících 80 ppm, kteří představovali 35 % členů této skupiny. Průměrný čas k dosažení špičkové hodnoty methemoglobinu u těchto 13 pacientů činil  $10 \pm 9$  (SD) hodin (medián 8 hodin), ale u jednoho pacienta došlo k překročení 7 % úrovně až po 40 hodinách.

Nitrát byl rozpoznán jako hlavní metabolit oxidu dusnatého vylučovaný močí, který zodpovídá za > 70 % inhalované dávky oxidu dusnatého. Ledviny očisťují nitrát od plazmy rychlostí, která se blíží rychlosti glomerulární filtrace.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Akutní toxicita souvisí s anoxií, která je způsobena zvýšenou hladinou methemoglobinu.

Oxid dusnatý je v některých testovacích systémech genotoxický. Při inhalační expozici koncentracím až po doporučenou dávku (20 ppm) 20 hodin denně po dobu dvou let nebyl u potkanů pozorován žádný zjevný projev kancerogenního účinku. Vyšší expozice nebyly sledovány.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dusík

### 6.2 Inkompatibility

V přítomnosti kyslíku se NO rychle oxiduje na NO<sub>2</sub> (viz bod 4.5)

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Je nutno dodržovat všechna nařízení týkající se zacházení s tlakovými nádobami.

Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných místnostech nebo venku ve větraných přístřešcích, kde jsou chráněny před deštěm a přímým slunečním světlem.

Chraňte lahve na stlačený plyn před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

### Uchovávání v lékárně

Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat ve vzdušném a čistém uzavřeném prostoru, určenému pouze k uchovávání léčivého plynu. V tomto prostoru je nutno vymezit oddělené místo pro uchovávání lahví na stlačený oxid dusnatý.

### Uchovávání ve zdravotnickém zařízení

Lahev na stlačený plyn se musí uložit na místo vybavené vhodným materiálem, který ji bude udržovat ve svislé poloze.

### Přeprava lahví na stlačený plyn

Lahve na stlačený plyn se musí přepravovat s vhodným materiálem, který je bude chránit před nebezpečnými úderů a pády.

Při přepravě pacientů léčených INOmaxem uvnitř nemocnice nebo mezi nemocnicemi je nutno Lahve na stlačený plyn důkladně upevnit, aby byly ve svislé poloze a vyloučilo se nebezpečí jejich pádu nebo nevhodné modifikace výstupu. Zvláštní pozornost je nutno věnovat také připevnění regulátoru tlaku, aby se vyloučilo nebezpečí jeho náhodného poškození.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Velikosti balení:

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 barů, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Návod k použití/manipulaci s INOmaxem

Při připojování lahve INOmax k systému pro podání se vždy ujistěte, že koncentrace uvedená na lahvi je shodná s koncentrací, pro kterou je tento systém určen.

K vyloučení všech nehod je nutno přísně dodržovat tyto pokyny:

- před použitím se musí zkontrolovat, zda je materiál v dobrém stavu
- Lahve na stlačený plyn se musí dobře uložit, aby nedošlo k nevhodnému pádu
- ventil musí být zcela otevřen, ale nesmí se otvírat s použitím násilí
- vadný ventil nesmí být používán ani opravován. Vraťte distributorovi nebo výrobci.

- nesmí se používat lahev na stlačený plyn, jejíž ventil není chráněn víkem nebo krytem
- musí se používat speciální přípojka se závitem 30 mm určená pro zdravotnictví, která vyhovuje požadavkům ISO 5145 a je opatřena regulátorem tlaku dimenzovaným na tlak rovnající se minimálně 1,5 násobku maximálního provozního tlaku (155 barů) lahve na stlačený plyn
- tlakový regulátor se musí před každým použitím očistit od směsi oxidu dusnatého a oxidu dusičitého, aby se zabránilo vdechování oxidu dusičitého
- regulátor tlaku se nesmí utahovat klíčem nebo jiným nástrojem, aby nedošlo k rozdrčení těsnění

Celé zařízení sloužící k aplikaci oxidu dusnatého, včetně konektorů, spojek, potrubí a okruhů, musí být vyrobeno z materiálů, které jsou s tímto plynem kompatibilní. Z hlediska koroze lze aplikační systém rozdělit na dvě oblasti: 1) od ventilu lahve na stlačený plyn ke zvlhčovači (suchý plyn) a 2) od zvlhčovače k výstupu (vlhký plyn, který může obsahovat NO<sub>2</sub>). Testy ukazují, že směsi suchého oxidu dusnatého lze používat s většinou materiálů. Nicméně přítomnost oxidu dusičitého a vlhkosti vytváří agresivní atmosféru. Z kovových konstrukčních materiálů je možno doporučit pouze nerezovou ocel. Testované polymery, které mohou být použity v zařízení k podávání oxidu dusnatého, zahrnují polyethylen (PE) a polypropylen (PP). Butylová pryž, polyamid a polyurethan by se neměly používat. Polytrifluorochloroethylen, hexafluoropropen-vinyliden copolymer a polytetrafluorethylen se používají v širší míře s čistým oxidem dusnatým a jinými korozivními plyny. Ty byly považovány za tak inertní, že jejich testování nebylo nutné.

Instalace potrubí s rozvodem oxidu dusnatého se zásobní stanicí lahví se stlačeným plynem, pevnou sítí a koncovými jednotkami je zakázáno.

Obecně není nutno řešit zamoření přebytečným plynem, je však nutno zachovat kvalitu vzduchu na pracovišti a zbytkové koncentrace NO nebo NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> nesmí přesáhnout zákonem stanovené limity expozice na pracovišti. Náhodná expozice pracovníků nemocnice plynem INOmax byla spojována s nežádoucími účinky (viz bod 4.8).

Láhve s běžným ventilem s ručním kolečkem nelze s přívodním zařízením INOmax DSIR používat.

#### Návod k likvidaci lahví na stlačený plyn

Lahev na stlačený plyn po vyprázdnění nevyhazujte. Prázdné lahve na stlačený plyn shromažďuje dodavatel.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. srpna 2001  
Prodloužení registrace: 1. června 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/RRRR



Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

### Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

### Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

### Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením nové indikace v každém členském státě musí nechat držitel rozhodnutí o registraci schválit obsah a formát edukačního materiálu příslušnou národní autoritou.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby při uvedení nové indikace všichni pracovníci ve zdravotnictví, u nichž se očekává, že budou používat a/nebo předepisovat INOmax jako součást léčby peri- nebo pooperační plicní hypertenze u dospělých a dětí v souvislosti s operací srdce, byli vybaveni edukačním balíčkem.

Edukační balíček by měl obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci pro pacienta k přípravku INOmax
- Edukační materiál pro zdravotníky

Edukační materiál by měl obsahovat informace o následujících hlavních tématech:

- Riziko rebound účinku a opatření, která je třeba přijmout při přerušení léčby
- Riziko náhlého přerušení léčby INOmaxem v případě kritického selhání systému pro aplikaci a jak mu zabránit
- Sledování hladiny methemoglobinu
- Sledování tvorby NO<sub>2</sub>
- Možné riziko krvácení a poruch hemostázy
- Možná rizika při současném použití s dalšími vazodilatačními přípravky, které působí pomocí cGMP nebo cAMP

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**2 LITRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INOmax 400 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Nitrogenii oxidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Nitrogenii oxidum (NO) 400 ppm mol/mol.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také dusík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A BALENÍ**

Medicínální plyn, stlačený.

2 litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 bar dodá 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Endotracheopulmonální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zajistěte, aby si rodič nebo opatrovník před podáním přípravku dítěti přečetl příbalovou informaci a řídil se upozorněními, které jsou v něm uvedeny.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Je nutno dodržovat všechny předpisy týkající se zacházení s tlakovými nádobami.

Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných prostorách uložené ve svislé poloze.

Lahve na stlačený plyn chraňte před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použité lahve na stlačený plyn nevyhazujte. Všechny lahve na stlačený plyn je nutno vrátit dodavateli k likvidaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB,  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/194/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

**18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITELNÉ OKEM**



Neuplatňuje se

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**10 LITRŮ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INOmax 400 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Nitrogenii oxidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Nitrogenii oxidum (NO) 400 ppm mol/mol.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také dusík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Medicínální plyn, stlačený

10 litrová lahve na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 bar dodá 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Endotracheopulmonální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zajistěte, aby si rodič nebo opatrovník před podáním přípravku dítěti přečetl příbalovou informaci a řídil se upozorněními, které jsou v něm uvedeny.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Je nutno dodržovat všechny předpisy týkající se zacházení s tlakovými nádobami.  
Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných prostorách uložené ve svislé poloze.

Lahve na stlačený plyn chraňte před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použité lahve na stlačený plyn nevyhazujte. Všechny lahve na stlačený plyn je nutno vrátit dodavateli k likvidaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB,  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/194/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

**18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITELNÉ OKEM**

Neuplatňuje se

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**2 LITRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INOmax 800 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Nitrogenii oxidum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Nitrogenii oxidum (NO) 800 ppm mol/mol.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také dusík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Medicínální plyn, stlačený.

2 litrová lahev na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 bar dodá 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Endotracheopulmonální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zajistěte, aby si rodič nebo opatrovník před podáním přípravku dítěti přečetl příbalovou informaci a řídil se upozorněními, které jsou v něm uvedeny.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Je nutno dodržovat všechny předpisy týkající se zacházení s tlakovými nádobami.

Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných prostorách uložené ve svislé poloze.

Lahve na stlačený plyn chraňte před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použité lahve na stlačený plyn nevyhazujte. Všechny lahve na stlačený plyn je nutno vrátit dodavateli k likvidaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB,  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/194/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

**18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITELNÉ OKEM**

Neuplatňuje se

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**10 LITRŮ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INOmax 800 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený  
Nitrogenii oxidum.

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Nitrogenii oxidum (NO) 800 ppm mol/mol.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také dusík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Medicínální plyn, stlačený

10 litrová lahve na stlačený plyn naplněná při absolutním tlaku 155 bar dodá 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Endotracheopulmonální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zajistěte, aby si rodič nebo opatrovník před podáním přípravku dítěti přečetl příbalovou informaci a řídil se upozorněními, které jsou v něm uvedeny.

**8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Je nutno dodržovat všechny předpisy týkající se zacházení s tlakovými nádobami.  
Lahve na stlačený plyn uchovávejte v dobře větraných prostorách uložené ve svislé poloze.

Lahve na stlačený plyn chraňte před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použité lahve na stlačený plyn nevyhazujte. Všechny lahve na stlačený plyn je nutno vrátit dodavateli k likvidaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Linde Healthcare AB,  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/194/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

**18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – ÚDAJE ČITELNÉ OKEM**

Neuplatňuje se

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **INOmax 400 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený**

Nitrogenii oxidum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je INOmax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek INOmax používat
3. Jak se INOmax používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek INOmax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je INOmax a k čemu se používá**

INOmax obsahuje oxid dusnatý, plyn, který se používá k léčbě

- novorozenců s poruchou plic související s vysokým tlakem krve v plicích, stavem známým jako hypoxické respirační selhání. Vdechování této směsi plynů může zlepšit proudění krve plicemi, a to pomůže zvýšit množství kyslíku, které se dostane do krevního oběhu Vašeho dítěte.
- Novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0-17 let a dospělých s vysokým krevním tlakem v plicích, který souvisí s operací srdce. Tato směs plynů může zlepšit funkci srdce a zvýšit průtok krve plicemi, což může pomoci zvýšit množství kyslíku, které se dostane do krevního oběhu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek INOmax používat**

##### **Nepoužívejte INOmax**

- jestliže jste Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) alergičtí (přecitlivělí) na oxid dusnatý nebo na kteroukoli další složku přípravku INOmax. (Oddíl šest obsahuje seznam všech složek přípravku).
- jestliže Vám bylo řečeno, že Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) máte abnormální oběh krve v srdci.

##### **Upozornění a opatření**

Inhalace oxidu dusnatého nemusí být vždy účinná, a proto pro Vás nebo Vaše dítě může být nezbytné použít jiné druhy léčby.

Inhalace oxidu dusnatého může ovlivnit kapacitu krve pro přenášení kyslíku. Tato kapacita bude sledována v krevních odběrech, a je-li to nutné, dávkování inhalací oxidu dusnatého musí být sníženo.

Oxid dusnatý může reagovat s kyslíkem a vytvářet oxid dusičitý, který může způsobit podráždění dýchacích cest. Lékař u Vás či Vašeho dítěte bude sledovat hladinu oxidu dusičitého a v případě zvýšených hodnot bude léčba INOmaxem upravena a dávkování příslušně sníženo.

Inhalace oxidu dusnatého může u Vás či Vašeho dítěte mírně ovlivnit krevní destičky (složky krve, které pomáhají, aby se krev srážela) a je třeba sledovat všechny známky krvácení a/nebo modřiny. Budete-li pozorovat jakékoliv příznaky, které mohou souviset s krvácením, oznamte to ihned lékaři.

U novorozenců s malformací, při které není bránice úplná a která se nazývá „vrozená brániční kýla“, nebyl pozorován žádný účinek inhalací oxidu dusnatého.

U novorozenců se zvláštními malformacemi srdce, které lékaři nazývají „vrozené srdeční vady“, může inhalace oxidu dusnatého způsobit zhoršení krevního oběhu.

## **Děti**

INOMax nemá být používán u dětí narozených před 34. týdnem těhotenství.

## **Další léčivé přípravky a INOMax**

O léčbě INOMaxem a dalšími léky rozhodne lékař, který bude na Vaši léčbu nebo na léčbu Vašeho dítěte pečlivě dohlížet.

Prosím informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) užíváte nebo jste v nedávné době užívali, a to i o léčivých přípravcích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou působit na schopnost krve vázat kyslík. Jde například o prilokain (lokální anestetikum používané k úlevě od bolesti v souvislosti s menšími bolestivými zákroky např. šití a menší chirurgické nebo diagnostické postupy) nebo glycerol trinitrát (užívaný k léčbě bolesti na hrudi). Pokud některý z těchto léčivých přípravků užíváte, bude Váš lékař zjišťovat, zda krev dostatečně váže kyslík.

## **Těhotenství a kojení**

Použití INOMaxu se v průběhu těhotenství a kojení nedoporučuje. Pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, oznamte to svému lékaři před zahájením léčby INOMaxem

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není relevantní.

## **INOMax obsahuje dusík**

### **3. Jak se INOMax podává**

Váš lékař rozhodne o správném dávkování INOMaxu a podá INOMax do plic Vám nebo Vašemu dítěti pomocí systému určeného k přivádění tohoto plynu. Tento systém zajistí přivádění správného množství oxidu dusnatého naředěním INOMaxu směsí kyslík/vzduch těsně před tím, než je podáván.

K zajištění bezpečnosti Vás či Vašeho dítěte jsou systémy určené k podávání INOMaxu opatřeny zařízeními, která neustále měří množství oxidu dusnatého, kyslíku a oxidu dusičitého (chemické látky, která vzniká smísením oxidu dusnatého s kyslíkem) přiváděného do plic.

O délce léčby INOMaxem rozhodne Váš lékař nebo lékař Vašeho dítěte.

INOMax se podává v dávce 10 až 20 ppm (maximální dávka je 20 ppm u dětí a 40 ppm u dospělých), tj. part per million, plynu, který Vy nebo Vaše dítě vdechujete. Mělo by být usilováno o podávání co

nejnižší možné dávky. Léčba je obvykle vyžadována po dobu 4 dnů u novorozenců se selháním plic v souvislosti s vysokým krevním tlakem v plicích. U dětí a dospělých s vysokým krevním tlakem v plicích, který souvisí s operací na srdci, se INOmax podává obvykle 24-48 hodin. Léčba INOmaxem však může trvat také déle.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a)**

Příliš velké množství oxidu dusnatého může ovlivnit kapacitu krve pro přenos kyslíku. Tato kapacita bude sledována ve vzorcích krve a v případě potřeby bude dávka INOmaxu snížena. Může být také zváženo podání léčivých přípravků, jako je vitamin C, methylenová modř nebo eventuálně podání transfúze, aby se zlepšila kapacita krve pro přenos kyslíku.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek INOmax**

Léčba INOmaxem nesmí být přerušena náhle. Jestliže je léčba INOmaxem ukončena náhle, aniž by byla nejprve snižována jeho dávka, je známo, že může dojít k poklesu krevního tlaku nebo k opětovnému zvýšení tlaku v plicích.

Lékař bude na konci léčby pomalu snižovat množství podávaného INOmaxu tak, aby se oběh v plicích nejdříve přizpůsobil přívodu kyslíku/vzduchu bez INOmaxu. Může tedy trvat den či dva, než bude možné léčbu INOmaxem zcela vysadit.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se lékaře.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař bude Vás či Vaše dítě důkladně vyšetřovat, aby přítomnost nežádoucích účinků zaznamenal.

Mezi nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s léčbou INOmaxem velmi často (*u více než 1 osoby z 10*) patří:

- nízký počet krevních destiček

Nežádoucí účinky, které se často vyskytují (*u více než 1 uživatele ze 100*) v souvislosti s léčbou přípravkem INOmax:

- nízký krevní tlak, nevdusnost nebo kolaps plíce.

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout, avšak méně často (*u 1 uživatele ze 100 až u 1 uživatele z 1000*):

- zvýšení methemoglobinu, což vede ke snížení schopnosti přenášet kyslík.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány, ale o nichž není známa jejich četnost (*četnost výskytu nelze z dostupných údajů stanovit*):

- bradykardie (nízká srdeční frekvence) nebo příliš nízké množství kyslíku v krvi (desaturace kyslíku/hypoxémie) při náhlém přerušení léčby
- bolest hlavy, závrať, sucho v krku nebo dušnost po náhodném úniku oxidu dusnatého do okolního vzduchu (např. v důsledku netěsnosti zařízení nebo lahve).

Pokud pociťujete bolest hlavy a jste v těsné blízkosti Vašeho dítěte, kterému je podáván INOmax, měli byste ihned informovat ošetřující personál.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, i po propuštění Vás či Vašeho dítěte z nemocnice, prosím, sdělte to svému lékaři.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V\***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek INOmax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za značkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčba INOmaxem by měla být používána a aplikována pouze pod dohledem ošetřujícího personálu.

- Lahve s INOmaxem by měly být bezpečně skladovány tak, aby se zabránilo jejich pádu a potenciálnímu následnému poškození.
- INOmax by měl být používán a podáván pouze personálem, který byl k jeho používání a k manipulaci s ním speciálně vyškolen.

Je nutno dodržovat všechna nařízení týkající se zacházení s lahvemi na stlačený plyn.

Uchovávání v nemocnici kontrolují odborníci. Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat v dobře větraných místnostech nebo přístřešcích, kde jsou chráněny před deštěm a přímým slunečním světlem.

**Chraňte lahve na stlačený plyn před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.**

### *Uchovávání v lékárně*

Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat ve vzdušném a čistém uzavřeném prostoru, určenému pouze k uchovávání léčivého plynu. V tomto prostoru je nutno vymezit oddělené místo pro uchovávání lahví se stlačeným oxidem dusnatým.

### *Uchovávání ve zdravotnickém zařízení*

Lahev na stlačený plyn se musí uložit na místo vybavené vhodným materiálem, který ji bude udržovat ve svislé poloze.

Je-li lahev na stlačený plyn prázdná, nevyhazujte ji. Prázdné lahve budou shromažďovány dodavatelem.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co léčivý přípravek INOmax obsahuje

Léčivou látkou přípravku INOmax je nitrogenii oxidum 400 ppm mol/mol.

2 litrová lahev se stlačeným plynem plněným při tlaku 155 bar obsahuje celkem 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

10litrová lahev se stlačeným plynem plněným při tlaku 155 bar obsahuje celkem 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C

Pomocnou látkou je dusík.

### Jak léčivý přípravek INOmax vypadá a co obsahuje toto balení

Medicínální plyn, stlačený

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

INOmax se dodává ve 2litrových a 10litrových tlakových lahvích.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### *Držitel rozhodnutí o registraci*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

#### *Výrobce*

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GTG plin d.o.o.  
Kalinovac 2/a  
47000 Karlovac  
Tel. +385 47 609 200  
[info.hr@gtg-plin.com](mailto:info.hr@gtg-plin.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována měsíc/YYYY.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **INOmax 800 ppm mol/mol medicínální plyn, stlačený** Nitrogenii oxidum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je INOmax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek INOmax používat
7. Jak se INOmax používá
8. Možné nežádoucí účinky
9. Jak přípravek INOmax uchovávat
10. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je INOmax a k čemu se používá**

INOmax obsahuje oxid dusnatý, plyn, který se používá k léčbě

- novorozenců s poruchou plic související s vysokým tlakem krve v plicích, stavem známým jako hypoxické respirační selhání. Vdechování této směsi plynů může zlepšit proudění krve plicemi, a to pomůže zvýšit množství kyslíku, které se dostane do krevního oběhu Vašeho dítěte.
- Novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0-17 let a dospělých s vysokým krevním tlakem v plicích, který souvisí s operací srdce. Tato směs plynů může zlepšit funkci srdce a zvýšit průtok krve plicemi, což může pomoci zvýšit množství kyslíku, které se dostane do krevního oběhu.

#### **2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek inomax používat**

##### **Nepoužívejte INOmax**

- jestliže jste Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) alergičtí (přecitlivělí) na oxid dusnatý nebo na kteroukoli další složku přípravku INOmax. (Oddíl šest obsahuje seznam všech složek přípravku).
- jestliže Vám bylo řečeno, že Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) máte abnormální oběh krve v srdci.

##### **Upozornění a opatření**

Inhalace oxidu dusnatého nemusí být vždy účinná, a proto pro Vás nebo Vaše dítě může být nezbytné použít jiné druhy léčby.

Inhalace oxidu dusnatého může ovlivnit kapacitu krve pro přenášení kyslíku. Tato kapacita bude sledována v krevních odběrech, a je-li to nutné, dávkování inhalací oxidu dusnatého musí být sníženo.

Oxid dusnatý může reagovat s kyslíkem a vytvářet oxid dusičitý, který může způsobit podráždění dýchacích cest. Lékař u Vás či Vašeho dítěte bude sledovat hladinu oxidu dusičitého a v případě zvýšených hodnot bude léčba INOmaxem upravena a dávkování příslušně sníženo.

Inhalace oxidu dusnatého může u Vás či Vašeho dítěte mírně ovlivnit krevní destičky (složky krve, které pomáhají, aby se krev srážela) a je třeba sledovat všechny známky krvácení a/nebo modřiny. Budete-li pozorovat jakékoliv příznaky, které mohou souviset s krvácením, oznamte to ihned lékaři.

U novorozenců s malformací, při které není bránice úplná a která se nazývá „vrozená brániční kýla“, nebyl pozorován žádný účinek inhalací oxidu dusnatého.

U novorozenců se zvláštními malformacemi srdce, které lékaři nazývají „vrozené srdeční vady“, může inhalace oxidu dusnatého způsobit zhoršení krevního oběhu.

## **Děti**

INOMax nemá být používán u dětí narozených před 34. týdnem těhotenství.

## **Další léčivé přípravky a INOMax**

O léčbě INOMaxem a dalšími léky rozhodne lékař, který bude na Vaši léčbu nebo na léčbu Vašeho dítěte pečlivě dohlížet.

Prosím informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy (jako pacient) nebo Vaše dítě (jako pacient) užíváte nebo jste v nedávné době užívali, a to i o léčivých přípravcích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou působit na schopnost krve vázat kyslík. Jde například o prilokain (lokální anestetikum používané k úlevě od bolesti v souvislosti s menšími bolestivými zákroky např. šití a menší chirurgické nebo diagnostické postupy) nebo glycerol trinitrát (užívaný k léčbě bolestí na hrudi). Pokud některý z těchto léčivých přípravků užíváte, bude Váš lékař zjišťovat, zda krev dostatečně váže kyslík.

## **Těhotenství a kojení**

Použití INOMaxu se v průběhu těhotenství a kojení nedoporučuje. Pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, oznamte to svému lékaři před zahájením léčby INOMaxem

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není relevantní.

## **INOMax obsahuje dusík**

### **3. Jak se INOMax podává**

Váš lékař rozhodne o správném dávkování INOMaxu a podá INOMax do plic Vám nebo Vašemu dítěti pomocí systému určeného k přivádění tohoto plynu. Tento systém zajistí přivádění správného množství oxidu dusnatého naředěním INOMaxu směsí kyslík/vzduch těsně před tím, než je podáván.

K zajištění bezpečnosti Vás či Vašeho dítěte jsou systémy určené k podávání INOMaxu opatřeny zařízeními, která neustále měří množství oxidu dusnatého, kyslíku a oxidu dusičitého (chemické látky, která vzniká smísením oxidu dusnatého s kyslíkem) přiváděného do plic.

O délce léčby INOMaxem rozhodne Váš lékař nebo lékař Vašeho dítěte.

INOMax se podává v dávce 10 až 20 ppm (maximální dávka je 20 ppm u dětí a 40 ppm u dospělých), tj. part per million, plynu, který Vy nebo Vaše dítě vdechujete. Mělo by být usilováno o podávání co

nejnižší možné dávky. Léčba je obvykle vyžadována po dobu 4 dnů u novorozenců se selháním plic v souvislosti s vysokým krevním tlakem v plicích. U dětí a dospělých s vysokým krevním tlakem v plicích, který souvisí s operací na srdci, se INOmax podává obvykle 24-48 hodin. Léčba INOmaxem však může trvat také déle.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a)**

Příliš velké množství oxidu dusnatého může ovlivnit kapacitu krve pro přenos kyslíku. Tato kapacita bude sledována ve vzorcích krve a v případě potřeby bude dávka INOmaxu snížena. Může být také zváženo podání léčivých přípravků, jako je vitamin C, methylenová modř nebo eventuálně podání transfúze, aby se zlepšila kapacita krve pro přenos kyslíku.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek INOmax**

Léčba INOmaxem nesmí být přerušena náhle. Jestliže je léčba INOmaxem ukončena náhle, aniž by byla nejprve snižována jeho dávka, je známo, že může dojít k poklesu krevního tlaku nebo k opětovnému zvýšení tlaku v plicích.

Lékař bude na konci léčby pomalu snižovat množství podávaného INOmaxu tak, aby se oběh v plicích nejdříve přizpůsobil přívodu kyslíku/vzduchu bez INOmaxu. Může tedy trvat den či dva, než bude možné léčbu INOmaxem zcela vysadit.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se lékaře.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař bude Vás či Vaše dítě důkladně vyšetřovat, aby přítomnost nežádoucích účinků zaznamenal.

Mezi nežádoucí účinky pozorované v souvislosti s léčbou INOmaxem velmi často (*u více než 1 osoby z 10*) patří:

- nízký počet krevních destiček

Nežádoucí účinky, které se často vyskytují (*u více než 1 uživatele ze 100*) v souvislosti s léčbou přípravkem INOmax:

- nízký krevní tlak, nevdusnost nebo kolaps plíce.

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout, avšak méně často (*u 1 uživatele ze 100 až u 1 uživatele z 1000*):

- zvýšení methemoglobinu, což vede ke snížení schopnosti přenášet kyslík.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány, ale o nichž není známa jejich četnost (*četnost výskytu nelze z dostupných údajů stanovit*):

- bradykardie (nízká srdeční frekvence) nebo příliš nízké množství kyslíku v krvi (desaturace kyslíku/hypoxémie) při náhlém přerušeni léčby
- bolest hlavy, závrať, sucho v krku nebo dušnost po náhodném úniku oxidu dusnatého do okolního vzduchu (např. v důsledku netěsnosti zařízení nebo lahve).

Pokud pociťujete bolest hlavy a jste v těsné blízkosti Vašeho dítěte, kterému je podáván INOmax, měli byste ihned informovat ošetřující personál.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, i po propuštění Vás či Vašeho dítěte z nemocnice, prosím, sdělte to svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V\***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek INOmax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za značkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčba INOmaxem by měla být používána a aplikována pouze pod dohledem ošetřujícího personálu.

- Lahve s INOmaxem by měly být bezpečně skladovány tak, aby se zabránilo jejich pádu a potenciálnímu následnému poškození.
- INOmax by měl být používán a podáván pouze personálem, který byl k jeho používání a k manipulaci s ním speciálně vyškolen.

Je nutno dodržovat všechna nařízení týkající se zacházení s lahvemi na stlačený plyn.

Uchovávání v nemocnici kontrolují odborníci. Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat v dobře větraných místnostech nebo přístřešcích, kde jsou chráněny před deštěm a přímým slunečním světlem.

**Chraňte lahve na stlačený plyn před nárazy, pády, oxidačními činidly a hořlavými materiály, vlhkostí a zdroji tepla nebo vznícení.**

### *Uchovávání v lékárně*

Lahve na stlačený plyn se musí uchovávat ve vzdušném a čistém uzavřeném prostoru, určenému pouze k uchovávání léčivého plynu. V tomto prostoru je nutno vymezit oddělené místo pro uchovávání lahví se stlačeným oxidem dusnatým.

### *Uchovávání ve zdravotnickém zařízení*

Lahev na stlačený plyn se musí uložit na místo vybavené vhodným materiálem, který ji bude udržovat ve svislé poloze.

Je-li lahev na stlačený plyn prázdná, nevyhazujte ji. Prázdné lahve budou shromažďovány dodavatelem.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co léčivý přípravek INOmax obsahuje

Léčivou látkou přípravku INOmax je nitrogenii oxidum 800 ppm mol/mol.

2 litrová lahev se stlačeným plynem plněným při tlaku 155 bar obsahuje celkem 307 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C.

10litrová lahev se stlačeným plynem plněným při tlaku 155 bar obsahuje celkem 1535 litrů plynu pod tlakem 1 bar při 15 °C

Pomocnou látkou je dusík.

### Jak léčivý přípravek INOmax vypadá a co obsahuje toto balení

Medicínální plyn, stlačený

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Dvoulitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a běžným ručním kolečkem.

Desetilitrová hliníková láhev na stlačený plyn (vyznačující se akvamarinovým hrdlem a bílým tělesem) naplněná pod tlakem 155 bar, opatřená nerezovým přetlakovým ventilem (zbytkového tlaku) se speciální výstupní spojkou a INOmetrickým zařízením s ručním kolečkem.  
INOMax se dodává ve 2litrových a 10litrových tlakových lahvích.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### *Držitel rozhodnutí o registraci*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Švédsko

#### *Výrobce*

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

#### **Malta**



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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována měsíc/YYYY.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.