

BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INOmax, 400 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nitrogenoxid 400 ppm mol/mol.

En 2 liters gasflaske fyldt ved 155 bar absolut giver 307 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

En 10 liters gasflaske fyldt ved 155 bar absolut giver 1.535 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Medicinsk gas, komprimeret.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sammen med ventilationsstøtte og andre relevante aktive stoffer er INOmax indiceret:

- Til behandling af nyfødte spædbørn ≥ 34 gestationsuger med hypoxisk respirationssvigt i forbindelse med kliniske eller ekkokardiografiske holdepunkter for pulmonal hypertension, til forbedring af iltningen og reduktion af behovet for iltning via ekstrakorporal membran.
- Som en del af behandlingen af peri- og postoperativ pulmonal hypertension hos voksne og spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år i forbindelse med hjertekirurgi for at reducere det pulmonale arterielle tryk selektivt og forbedre højre ventrikelfunktion og iltning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)

Ordinering af nitrogenoxid skal kontrolleres af en læge, der har erfaring i intensivbehandling af neonatale. Ordinationen skal begrænses til neonatalafsnit, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i anvendelsen af et nitrogenoxid-tilførselssystem. INOmax bør kun indgives på ordination af en neonatal-specialist.

INOmax kan anvendes hos ventilerede nyfødte spædbørn, der forventes af kræve støtte i >24 timer. INOmax bør kun anvendes efter, at respirationsstøtten er optimeret. Dette omfatter optimering af tidalvolumen/tryk og lungetilgang (surfactant, højfrekvent ventilation og positivt sluteksspirationstryk).

Pulmonal hypertension i forbindelse med hjertekirurgi

Ordinering af nitrogenoxid skal superviseres af en læge, der har erfaring i kardiotorakal anæstesi og intensivbehandling. Ordination skal begrænses til hjerte-thorax-afsnit, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i anvendelsen af et nitrogenoxid-tilførselssystem. INOmax bør kun indgives på ordination af en anæstesiolog eller speciallæge i intensivbehandling.

Dosering

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)

Den maksimale anbefalede dosis af INOmax er 20 ppm, og denne dosis må ikke overskrides. Ved de centrale kliniske forsøg var startdosis 20 ppm. Startende hurtigst muligt og inden for 4-24 timer efter behandling skal dosis gradvist reduceres til 5 ppm, forudsat at den arterielle iltmætning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis. Inhalationsbehandling med nitrogenoxid skal opretholdes ved 5 ppm, indtil der ses en forbedring i oxygenmætningen, således at FiO_2 (fraktion af inspireret oxygen) er $< 0,60$.

Behandlingen kan opretholdes i op til 96 timer eller indtil den underliggende manglende iltmætning er svundet, og den nyfødte er klar til at blive vænnet fra INOmax-behandlingen. Behandlingens varighed er variabel, men typisk mindre end 4 dage. Dersom barnet ikke reagerer på den inhalerede nitrogenoxid, se afsnit 4.4.

Afvænning

Forsøg på afvænning fra INOmax skal foretages efter, at ventilationsstøtten er betydeligt reduceret eller efter 96 timers behandling. Når der træffes beslutning om at ophøre med inhalationsbehandling med nitrogenoxid, skal dosen reduceres til 1 ppm i 30 minutter til en time. Hvis der ikke forekommer nogen ændring i oxygenmætningen under indgivelse af INOmax ved 1 ppm, skal FiO_2 øges med 10 %, INOmax seponeres, og den nyfødte monitoreres nøje for tegn på hypoxæmi. Hvis oxygenmætningen falder $> 20\%$, skal INOmax-behandlingen genoptages ved 5 ppm, og seponering af INOmax-behandlingen skal overvejes igen efter 12-24 timer. Spædbørn, der ikke kan vænnes fra INOmax inden for 4 dage, skal underkastes nøje diagnostisk gennemgang for andre sygdomme.

Pulmonal hypertension i forbindelse med hjerteoperation

INOmax bør først anvendes, når den konventionelle behandling er optimeret. I kliniske forsøg er INOmax blevet givet perioperativt i tilskud til andre standardregimener, herunder inotrope og vasoaktive lægemidler. INOmax skal indgives under nøje monitorering af hæmodynamik og iltning.

Spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år

Initialdosis af inhaleret nitrogenoxid er 10 ppm (parts per million) inhaleret gas. Dosis kan forhøjes til højst 20 ppm, hvis den lave dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. Den laveste effektive dosis skal indgives, og dosis skal trappes ned til 5 ppm, forudsat at det pulmonale arterielle tryk og den systemiske arterielle iltning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis.

Kliniske data, der understøtter den foreslåede dosis i aldersgruppen 12-17 år, er begrænsede.

Voksne

Initialdosis af inhaleret nitrogenoxid er 20 ppm (parts per million) inhaleret gas. Dosis kan øges til højst 40 ppm, hvis den lavere dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. Den laveste effektive dosis bør indgives, og dosis skal trappes ned til 5 ppm, forudsat at det pulmonale arterielle tryk og den systemiske arterielle iltning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis.

Virkningerne af inhaleret nitrogenoxid indtræder hurtigt; fald i det pulmonale arterielle tryk og forbedret iltning ses inden for 5-20 minutter. Ved utilstrækkelig respons kan dosis titreres efter mindst 10 minutter.

Det skal overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke ses nogen gunstige fysiologiske effekter efter behandlingsforsøg i 30 minutter.

Behandlingen kan initieres når som helst i det perioperative forløb med henblik på at sænke det pulmonale tryk. I kliniske forsøg blev behandlingen ofte iværksat inden separation fra kardiopulmonal bypass. Inhaleret nitrogenoxid er blevet givet i op til 7 dage efter den perioperative start, men den sædvanlige behandlingsvarighed er 24-48 timer.

Fravænning

Forsøg på fravænning fra INOmax bør iværksættes, så snart hæmodynamikken er stabiliseret i forbindelse med afvænning fra ventilator og inotrop støtte. Seponering af inhaleret nitrogenoxid bør ske trinvis. Dosis bør nedsættes trinvis til 1 ppm i 30 minutter samtidig med nøje observation af det systemiske og centrale tryk, hvorefter patienten frakobles. Afvænning skal som et minimum forsøges hver 12. time, når patienten er stabil på en lav dosis INOmax.

For hurtig afvænning fra behandlingen med inhaleret nitrogenoxid medfører risiko for en *re-bound*-stigning i det pulmonale arterielle tryk med efterfølgende manglende cirkulatorisk stabilitet.

Pædiatrisk population

INOmax' sikkerhed og virkning hos præmature spædbørn under 34 uger er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i afsnit 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Indgivelsesmåde

Til endotracheopulmonal anvendelse.

Nitrogenoxid gives til patienten via mekanisk ventilation efter fortynding med en ilt/luftblanding ved hjælp af et godkendt (CE-mærket) nitrogenoxid-tilførselssystem. Før behandling påbegyndes skal det – i forbindelse med opsætningen – kontrolleres, at anordningens indstilling stemmer overens med flaskens gaskoncentration.

Tilførselssystemet skal give en konstant inhaleret INOmax-koncentration uafhængigt af ventilatoren. Med en neonatalventilator med et kontinuerligt flow opnås dette i reglen ved at infundere en lille mængde INOmax i ventilatorkredsløbets inspirationsgren. Neonatal-ventilation med intermitterent flow kan være forbundet med spidser i nitrogenoxid-koncentrationen. Indgivelsessystemet til nitrogenoxid med intermitterent flow-ventilation skal være tilstrækkeligt til at undgå spidser i nitrogenoxid-koncentrationen.

Den inspirerede INOmax-koncentration skal måles kontinuert i kredsløbets inspirationsgren nær patienten. Nitrogenoxid (NO₂)-koncentrationen og FiO₂ skal ligeledes måles samme sted ved hjælp af kalibreret og godkendt (CE-mærket) monitoreringsudstyr. Af hensyn til patientens sikkerhed skal egnede alarmer være indstillet til INOmax (± 2 ppm af den ordinerede dosis), NO₂ (1 ppm) og FiO₂ ($\pm 0,05$). INOmax gasflaskestrykket skal vises for at muliggøre gasflaskeskift i tide uden utilsigtet tab af behandling, og back-up gascylindre skal være tilgængelige for at sikre udskiftning i tide. INOmax-behandlingen skal være tilgængelig ved manuel ventilation, så som sug, patient-transport og genoplivning.

I tilfælde af systemsvigt eller svigt i det centrale gastilførselssystem skal der være adgang til en strømforsyning via et backup-batteri og et reserveforsyningssystem med nitrogenoxid. Energiforsyningen til monitoreringsudstyret skal være uafhængig af tilførselsanordningens funktion.

Den øvre eksponeringsgrænse (gennemsnitlig eksponering) for nitrogenoxid for personale defineret iht. arbejderbeskyttelseslovgivningen er 25 ppm i 8 timer (30 mg/m³) i de fleste lande, og den tilsvarende grænse for NO₂ er 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Træning i indgivelse

De vigtigste elementer, der skal dækkes ved træning af hospitalspersonale er følgende:

Korrekt opstilling og tilslutning

- Tilslutning til gasflasken og til ventilatorens patientåndingskredsløb

Betjening

- checkliste før brug (en række trin, der skal gennemføres umiddelbart før den enkelte patient initieres for at sikre, at systemet fungerer korrekt, og at systemet er rensat for NO₂)
- Indstilling af enheden til den korrekte koncentration af nitrogenoxid, der skal indgives
- Indstilling af NO, NO₂ og O₂-monitører for max.- og min.-alarmgrænser
- Anvendelse af det manuelle backup-system
- Procedurer for korrekt skift af gasflasker og rensning af systemet
- Fejlfindingsalarmer
- NO, NO₂ og O₂-monitorkalibrering
- Procedurer til månedlig check af systemets ydelse

Kontrol af dannelse af methæmoglobin (MetHb)

Det er kendt, at neonatale og spædbørn har mindsket MetHb-reduktaseaktivitet sammenlignet med voksne.

Methæmoglobin-koncentrationen skal måles inden for 1 time efter iværksættelse af behandling med INOmax ved hjælp af en analysator, der med sikkerhed kan skelne mellem føtal hæmoglobin og methæmoglobin. Hvis den er $> 2,5 \%$, skal dosis af INOmax sættes ned og indgivelse af reducerende lægemidler såsom methylenblåt overvejes. Selv om det er usædvanligt, at koncentrationen af methæmoglobin stiger væsentligt, hvis den første koncentration er lav, er det klogt at gentage målingerne af methæmoglobin hver eller hver anden dag.

Niveauet af methæmoglobin skal måles inden for 1 time efter iværksættelse af INOmax-behandling hos voksne, der gennemgår hjerteoperation. Hvis fraktionen af methæmoglobin stiger til et niveau, som potentielt forhindrer tilstrækkelig tilførsel af ilt, skal dosis af INOmax reduceres, og indgivelse af reducerende lægemidler (fx methylenblåt) kan overvejes.

Kontrol af dannelse af nitrogendioxid (NO_2)

Umiddelbart forud for initieringen af den enkelte patient skal der foretages en korrekt procedure for at rense systemet for NO_2 . Koncentrationen af NO_2 skal holdes så lav som muligt og altid $< 0,5$ ppm. Hvis NO_2 er $> 0,5$ ppm, skal tilførselssystemet vurderes for fejlfunktion, NO_2 -analysatoren skal recalibreres og INOmax og/eller FiO_2 skal om muligt reduceres. Hvis der sker en uventet ændring af INOmax-koncentrationen, skal tilførselssystemet vurderes for fejlfunktion, og analysatoren skal recalibreres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

Nyfødte vides at være afhængige af højre/venstre-shuntning eller betydelig venstre/højre-shuntning af blodet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Utilstrækkelig respons

Hvis det vurderes, at den kliniske respons er utilstrækkelig 4-6 timer efter påbegyndelse af INOmax, skal følgende overvejes. For patienter, der skal overføres til andet sygehus, skal der sørges for adgang til nitrogenoxid (NO) under transporten for at forebygge en forværring af deres tilstand ved akut seponering af INOmax. Livredning, f.eks. ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) hvor dette er tilgængeligt, bør baseres på kontinuert forværring eller slet ingen forbedring, defineret efter kriterier baseret på lokale forhold.

Særlige patientpopulationer

Der er ikke ved kliniske forsøg påvist nogen effektivitet ved anvendelse af inhaleret NO hos patienter med medfødt diafraghernie.

Behandling med inhaleret nitrogenoxid kan forværre kardiell insufficiens i en situation med venstre/højre-shuntning. Dette skyldes uønsket, pulmonal vasodilatation forårsaget af inhaleret nitrogenoxid, hvilket resulterer i yderligere øgning af allerede eksisterende pulmonal hyperperfusion, der således potentielt kan forårsage fremadrettet eller bagudrettet svigt. Det anbefales derfor, at der før indgivelse af nitrogenoxid foretages lungearterie-kateterisation eller ekkokardiografisk undersøgelse af central hæmodynamik. Inhaleret nitrogenoxid skal anvendes med forsigtighed til patienter med komplekse hjertedefekter, hvor et højt tryk i lungearterien er vigtigt for opretholdelse af kredsløbet.

Inhaleret nitrogenoxid skal også anvendes med forsigtighed til patienter med kompromitteret venstre ventrikelfunktion og forhøjet pulmonalt kapillærtryk (PCWP) ved baseline, da disse patienter kan have øget risiko for at udvikle hjertesvigt (fx lungeødem).

Seponering af behandling:

INOmax bør ikke seponeres pludseligt, da dette kan medføre forhøjelse af det pulmonale arterielle tryk (PAP) og/eller forværring af iltningen af blodet (PaO_2). Forringelse af iltningen og forhøjelse af PAP kan også forekomme hos nyfødte, der tilsyneladende ikke reagerer på INOmax. Fravæning fra inhaleret nitrogenoxid skal gennemføres med forsigtighed. Det anbefales, at patienter, som skal transporteres til andre afdelinger for supplerende behandling, og som behøver fortsat behandling med nitrogenoxid, sikres kontinuerlig behandling med inhaleret nitrogenoxid under transporten. Lægen skal have adgang til et reserve-nitrogenoxid-tilførselssystem ved sengen.

Dannelse af methæmoglobin

En stor del af det inhalerede nitrogenoxid absorberes systemisk. De slutprodukter af nitrogenoxid, som indgår i det systemiske kredsløb, er fortrinsvis methæmoglobin og nitrat. Koncentrationen af methæmoglobin i blodet skal kontrolleres, se pkt. 4.2.

Dannelse af nitrogendioxid (NO_2)

NO_2 dannes hurtigt i gasblandinger indeholdende nitrogenoxid og O_2 , og nitrogenoxid kan på denne måde forårsage inflammation og skader i luftvejene. Nitrogenoxid-dosis skal reduceres, hvis koncentrationen af NO_2 overskrider 0,5 ppm.

Virkning på trombocytter

Dyremodeller har vist, at NO kan interagere med hæmostase, hvilket resulterer i øget blødningstid. Data hos voksne mennesker er modstridende, og der har ikke været nogen stigning i blødningskomplikationer i randomiserede, kontrollerede undersøgelser hos fuldbårne og næsten fuldbårne nyfødte med hypoxisk respirationssvigt.

Regelmæssig monitorering af hæmostase og måling af blødningstid anbefales ved indgivelse af INOmax i mere end 24 timer til patienter, der har funktionelle eller kvantitative trombocytanomalier, lav koagulationsfaktor, eller som får behandling med antikoagulantia.

Pulmonal veneokklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af livstruende lungeødem ved brug af nitrogenoxid hos patienter med pulmonær veneokklusiv sygdom. Derfor bør muligheden for veneokklusiv sygdom vurderes omhyggeligt, hvis der opstår tegn på lungeødem efter administration af nitrogenoxid til patienter med pulmonal hypertension. Hvis dette bekræftes, skal behandlingen seponeres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Klinisk signifikant interaktion med andre lægemidler anvendt i behandlingen af hypoxisk respirationssvigt kan ikke udelukkes på baggrund af de tilgængelige data. Der kan være en additiv effekt af INOmax på risikoen for udvikling af methæmoglobinæmi ved nitrogenoxiddonorstoffer omfattende natriumnitroprussid og glyceryltrinitrat. INOmax er blevet indgivet sammen med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og højfrekvent ventilation.

Anvendelse samtidig med andre vasodilaterende stoffer (fx sildenafil) er ikke undersøgt nærmere. De tilgængelige data tyder på en additiv virkning på det centrale kredsløb, det pulmonale arterielle tryk og højre ventrikelfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af inhaleret nitrogenoxid i kombination med andre vasodilaterende midler, der virker via cGMP- eller cAMP-systemerne.

Der er øget risiko for dannelse af methæmoglobin, hvis lægemidler med kendt tendens til at øge koncentrationerne af methæmoglobin, indgives samtidig med nitrogenoxid (f.eks. alkylnitrater og sulfonamider). Stoffer, der vides at forårsage øgede koncentrationer af methæmoglobin, skal derfor anvendes med forsigtighed under behandling med inhaleret nitrogenoxid. Prilocain kan forårsage methæmoglobinæmi, uanset om det administreres som orale, parenterale eller topiske formuleringer. Der skal udvises forsigtighed, hvis INOmax gives samtidig med andre lægemidler, der indeholder prilocain.

Ved tilstedeværelse af oxygen iltes nitrogenoxid hurtigt til derivater, som er toksiske for bronkieepitelet og alveole/kapillærmembranen. NO₂ er det vigtigste, dannede stof, og det kan forårsage inflammation og skader i luftvejene. Der foreligger desuden dyredata, der tyder på en øget tendens til luftvejsinfektion efter eksponering for lave niveauer af NO₂. Under behandling med nitrogenoxid skal NO₂-koncentrationen være < 0,5 ppm ved et dosisområde for nitrogenoxid på < 20 ppm. Hvis NO₂-koncentrationen på noget tidspunkt overstiger 1 ppm, skal dosis af nitrogenoxid omgående reduceres. Se pkt. 4.2 for information om monitorering af NO₂.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af nitrogenoxid til gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Det er ukendt, om nitrogenoxid udskilles i human mælk.

INOmax bør ikke anvendes under graviditet eller amning.

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid kan forårsage rebound-fænomener, såsom fald i iltningen og øgning af det centrale tryk og efterfølgende fald i det systemiske blodtryk. Rebound-fænomener er den hyppigste bivirkning i forbindelse med klinisk anvendelse af INOmax. Rebound kan forekomme både tidligt og sent i behandlingen.

I en klinisk undersøgelse (NINOS) var behandlingsgrupperne ens med hensyn til incidens og sværhedsgrad af intrakraniell blødning, Grad IV-blødning, periventrikulær leukomalaci, cerebralt infarkt, krampeanfald, der krævede behandling med anticonvulsivum, pulmonal blødning eller gastrointestinal blødning.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkninger (ADR'er), der er indberettet efter anvendelse af INOmax fra enten CINRGI-forsøget med 212 nyfødte eller erfaring efter markedsføring ved anvendelse til nyfødte (i alderen ≤1 måned). De viste hyppighedskategorier benytter følgende konvention: meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Organ-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^a	-	Methæmoglobinæmi ^a	-	-	-
Hjerte	-	-	-	-	-	Bradykardi ^b (efter pludselig seponering af behandlingen)
Vaskulære sygdomme	-	Hypotension ^{a, b, d}	-	-	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Atelektase ^a	-	-	-	Hypoxia ^{b, d} Dyspnø ^c Ubehag i brystet ^c Tør hals ^c
Nervesystemet	-	-	-	-	-	Hovedpine ^c Svimmelhed ^c

a: Identificeret i det kliniske forsøg

b: Identificeret ved erfaring efter markedsføring

c: Identificeret ved erfaring efter markedsføring, og erfaring fra sundhedspersonale i forbindelse med utilsigtet eksponering.

d: Data fra sikkerhedsovervågning efter markedsføring (PMSS), symptomer associeret med akut seponering af lægemidlet og/eller fejl i tilførselssystemet. Der er beskrevet hurtige rebound-reaktioner såsom forværret pulmonal vasokonstriktion og hypoxi, som har udløst kardiovaskulært kollaps, efter pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandling med inhaleret nitrogenoxid kan forårsage forhøjelse i methæmoglobin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med INOmax vil manifestere sig ved forhøjelser i methæmoglobin og NO₂. Forhøjet NO₂ kan forårsage akut lungebeskadigelse. Forhøjelser i methæmoglobinæmi reducerer kredsløbets iltforsyningskapacitet. I kliniske undersøgelser blev NO₂-koncentrationer på > 3 ppm eller methæmoglobin-koncentrationer på > 7 % behandlet ved reduktion af dosis eller seponering af INOmax.

Methæmoglobinæmi, som ikke svinder efter reduktion eller seponering af behandlingen, kan behandles med intravenøst vitamin C, intravenøst methylenblåt eller blodtransfusion på baggrund af den kliniske situation.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øvrige respirationssystemprodukter ATC-kode: R07AX01.

Nitrogenoxid er en forbindelse, der produceres af mange celler i kroppen. Det afslapper den glatte muskulatur i karrene ved at binde sig til hæm-delen af cytosolguanylatcyclase, idet det aktiverer guanylatcyclase og forøger de intracellulære koncentrationer af cyklisk guanosin 3',5'-monophosphat,

som så medfører vasodilatation. Når nitrogenoxid inhaleres, skaber det selektiv pulmonal vasodilatation.

INOmax synes at øge det partielle, arterielle ilttryk (PaO_2) ved at dilatere pulmonale kar i bedre ventilerede områder af lungerne, og derved flytte det pulmonale blodflow bort fra lungeregioner med lave ventilations-/perfusions-ratioer (V/Q-ratioer) mod områder med normale ratioer.

Persisterende, pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN) optræder som en primær udviklingsdefekt eller som en tilstand sekundær til andre sygdomme så som mekonium-aspirationssyndrom (MAS), pneumoni, sepsis, hyalinmembran-sygdom, medfødt diafraghernie (congenital diaphragmatic hernia (CDH)) og pulmonal hypoplasie. I disse tilfælde er den pulmonale, vaskulære modstand (resistance) (PVR) stor, hvilket resulterer i hypoxæmi sekundært til højre/venstre-shunting af blodet gennem den åbentstående ductus arteriosus og foramen ovale. Hos nyfødte med PPHN forbedrer INOmax iltningen (hvilket viser sig ved signifikant stigning af PaO_2).

INOmax's effektivitet er undersøgt hos fuldbårne og næsten fuldbårne neonatale med hypoxisk respirationssvigt som følge af varierende ætiologier.

Ved NINOS-forsøget blev 235 neonatale med hypoxisk respirationssvigt randomiseret til at modtage 100 % O_2 med ($n=114$) eller uden ($n=121$) nitrogenoxid, de fleste med en initial koncentration på 20 ppm med fravæning hurtigst muligt til lavere doser med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 40 timer. Formålet med dette dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede forsøg var at fastslå, om inhaleret nitrogenoxid ville reducere forekomsten af dødstilfælde og/eller initiering af ekstrakorporel membranoxxygenering (EMCO). Neonatale med mindre end komplet respons ved 20 ppm blev evalueret for respons på 80 ppm nitrogenoxid eller kontrolgas. Den kombinerede forekomst af død og/eller initiering af EMCO (det prospektivt definerede primære slutpunkt) viste en signifikant fordel for gruppen behandlet med nitrogenoxid (46 % kontra 64 %, $p=0,006$). Data tydede endvidere på, at der ikke var yderligere fordel ved den høje nitrogenoxid-dosis. De indsamlede bivirkninger havde samme incidensrate i begge grupper. Opfølgende undersøgelser ved en alder på 18-24 måneder var ens for de to grupper med hensyn til mental, motorisk, audiologisk og neurologisk vurdering.

I CINRGI-forsøget blev 186 fuldbårne eller næsten fuldbårne neonatale med hypoxisk respirationssvigt og uden lungehypoplasie randomiseret til at modtage enten INOmax ($n=97$) eller nitrogengas (placebo: $n=89$) med en initial koncentration på 20 ppm med fravæning til 5 ppm på 4-24 timer med gennemsnitlig udsættelsesvarighed på 44 timer. Det prospektivt definerede primære slutpunkt var modtagelsen af ECMO. Signifikant færre neonatale i INOmax-gruppen havde behov for ECMO sammenlignet med kontrolgruppen (31 % kontra 57 %, $p<0,001$). INOmax-gruppen havde signifikant forbedret iltning målt efter PaO_2 , OI og alveolær-arteriel gradient ($p<0,001$ for alle parametre). Af de 97 patienter, der blev behandlet med INOmax blev 2 (2 %) trukket ud af undersøgelsen på grund af methæmoglobinniveauer >4 %. Frekvensen og antallet af bivirkninger var ens i de to grupper.

Hos patienter, der gennemgår hjertekirurgi, observeres der ofte en stigning i det pulmonale arterielle tryk, der skyldes pulmonal vasokonstriktion. Inhaleret nitrogenoxid er vist at reducere den pulmonale vaskulære modstand selektivt og nedsætte det forhøjede pulmonale arterielle tryk. Dette kan øge den højre ventrikels ejektionsfraktion. Disse virkninger resulterer i forbedret blodcirkulation og forbedret iltning i lungekredsløbet.

I INOT27-forsøget blev 795 for tidligt fødte børn ($\text{GA}<29$ uger) med hypoxisk respirationssvigt randomiseret til at få enten INOmax ($n=395$) i en dosis på 5 ppm eller nitrogen (placebo $n=400$) med start inden for de første 24 timer efter fødslen og behandlet i mindst 7 dage og op til 21 dage. Det primære udfald – de kombinerede slutpunkter for dødsfald eller BPD (bronchopulmonal dysplasi) ved 36 gestationsuger – adskilte sig ikke signifikant i grupperne, heller ikke med en justering for gestationsalder som kovariat ($p=0,40$) eller med fødselsvægt som kovariat ($p=0,41$). Den samlede forekomst af intraventrikulær blødning var 114 (28,9 %) hos de iNO-behandlede sammenlignet med 91 (22,9 %) hos nyfødte i kontrolgruppen. Det samlede antal dødsfald ved uge 36 var en anelse højere

i iNO-gruppen; 53/395 (13,4 %) sammenlignet med kontrolgruppens 42/397 (10,6 %). INOT25-forsøget med undersøgelse af effekterne af iNO til hypoxiske for tidligt fødte børn viste ingen forbedring hos spædbørn, der var i live uden BPD. Der blev dog ikke observeret nogen forskel i forekomsten af intraventrikulær blødning eller dødsfald i dette forsøg. I BALLR1-forsøget, hvor effekterne af iNO til for tidligt fødte børn ligeledes blev undersøgt, men hvor iNO blev iværksat efter 7 dage og i en dosis på 20 ppm, blev der konstateret en signifikant stigning i antal spædbørn, der var i live uden BPD ved gestationsuge 36, 121 (45 % vs. 95 (35,4 %), $p < 0,028$). Der blev ikke bemærket nogen tegn på øget antal bivirkninger i dette forsøg.

Nitrogenoxid reagerer kemisk med ilt og danner nitrogendioxid.

Nitrogenoxid har en uparret elektron, hvilket gør molekylet reaktivt. I biologisk væv kan nitrogenoxid danne peroxydnitrit med superoxid (O_2^-), en ustabil blanding, der kan forårsage vævsskader gennem yderligere redox-reaktioner. Desuden har nitrogenoxid affinitet over for metalproteiner og kan også reagere med sulfydyl-grupper i proteindannende nitrosylforbindelser. Den kliniske betydning af nitrogenoxids kemiske reaktivitet i væv er ikke kendt. Undersøgelser har vist, at nitrogenoxid udviser pulmonale farmakodynamiske virkninger ved intra-luftvejskoncentrationer på helt ned til 1 ppm.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med INOmax hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved persisterende pulmonal hypertension og andre pulmonale hjertesygdomme (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nitrogenoxids farmakokinetik er blevet undersøgt hos voksne. Nitrogenoxid absorberes systemisk efter inhalation. Det meste krydser den pulmonale kapillærbane, hvor det binder sig til hæmoglobin, som er 60 % til 100 % iltmættet. På dette iltmætningsniveau binder nitrogenoxid sig fortrinsvis til oxyhæmoglobin for at danne methæmoglobin og nitrat. Ved lav iltmætning kan nitrogenoxid binde sig til deoxyhæmoglobin for forbigående at danne nitrosylhæmoglobin, som omdannes til nitrogenoxider og methæmoglobin ved eksponering til ilt. I det pulmonale system kan nitrogenoxid binde sig til ilt og vand for at danne henholdsvis nitrogendioxid og nitrit, som interagerer med oxyhæmoglobin for at danne methæmoglobin og nitrat. Slutprodukterne af nitrogenoxid, som indgår i det systemiske kredsløb, er således fortrinsvis methæmoglobin og nitrat.

Methæmoglobin-tilbøjelighed er undersøgt som et produkt af tid og eksponeringskoncentration af nitrogenoxid hos nyfødte med respirationssvigt. Methæmoglobinkoncentrationerne stiger i løbet af de første 8 timers nitrogenoxideksponering. De gennemsnitlige methæmoglobinkoncentrationer forblev under 1 % i placebogruppen og i grupperne med 5 ppm og 20 ppm INOmax, men nåede ca. 5 % i gruppen med 80 ppm INOmax. Methæmoglobinkoncentrationer > 7 % blev kun nået hos patienter, der fik 80 ppm, hvor de udgjorde 35 % af gruppen. Den gennemsnitlige tid til at opnå maksimale koncentrationer af methæmoglobin var 10 ± 9 (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 patienter; men 1 patient overskred ikke 7 % før efter 40 timer.

Nitrat blev bestemt som den vigtigste nitrogenoxid-metabolit, der blev udskilt i urinen, idet den tegnede sig for > 70 % af den inhalerede dosis nitrogenoxid. Nitrat renses fra plasma ved hjælp af nyrerne ved rater, der nærmer sig raten for glomerulusfiltration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Effekter i ikke-kliniske undersøgelser blev kun observeret ved eksponeringer, der blev betragtet som værende væsentligt over den maksimale humane eksponering, hvilket tyder på begrænset relevans for den kliniske anvendelse.

Akut toksicitet er relateret til anoksi, som er en følge af forhøjede methæmoglobinniveauer.

I nogle testsystemer er nitrogenoxid genotoksisk. Der var ingen tydelig evidens for en karcinogen effekt ved eksponeringer efter inhalation af op til den anbefalede dosis (20 ppm) hos rotter i 20 timer/dag i op til to år. Højere eksponeringer er ikke undersøgt.

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Nitrogen

6.2 Uforligneligheder

I nærværelse af oxygen danner NO hurtigt NO₂, pkt. 4.5.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholdere i godt ventilerede rum indendørs eller udendørs i godt ventilerede skure, hvor de er beskyttet mod regn og direkte sollys.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

Opbevaring på apoteket

Gasflaskerne skal opbevares i et udluftet, rent, aflåst lokale udelukkende til opbevaring af medicinske gasser. I dette lokale skal der være afsat et specielt område til opbevaring af gasflasker med nitrogenoxid.

Opbevaring i den medicinske afdeling

Gasflasken skal placeres et specialudstyret sted med egnet udstyr til fastholdelse af gasflasken i lodret stilling.

Transport af gasflasker

Gasflaskerne skal transporteres med passende udstyr for at beskytte dem mod risici for stød og fald. Under transport, mellem afdelinger eller hospitaler, af patienter, der behandles med INOmax, skal gasflaskerne være fast forankret, så gasflaskerne holdes lodrette og således, at man undgår, at gasflasken falder eller tilførslen utilsigtet ændres. Det skal også sikres, at trykregulatoren er korrekt fastgjort, så utilsigtet svigt kan undgås.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Emballagestørrelser:

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse/håndtering af INOmax

Ved tilslutning af en INOmax-gasflaske til tilførselssystemet skal det altid sikres, at flaskekonzentrationen er den samme som den, systemet er konfigureret til.

For at undgå enhver uønsket hændelse skal følgende instrukser nøje overholdes.

- inden brug skal det nøje kontrolleres, at alt materiel er i god stand
- gasflaskerne skal staves ad vejen i fastgjort stand for at undgå utilsigtet fald
- ventilen skal være helt åben under anvendelse men må ikke forceres åben
- en defekt ventil må ikke anvendes eller repareres. Returner til distributør / producent.
- en gasflaske, hvis ventil ikke er beskyttet af en hætte eller beskyttelse, må ikke anvendes
- der skal anvendes en speciel tilslutning med et 30 mm gevind, der er beregnet til medicinsk brug, og som er i overensstemmelse med ISO 5145, samt en trykregulator, der tillader et tryk på mindst svarende til 1,5 gange det maksimale driftstryk (155 bar) på gasflasken
- trykregulatoren skal gennemskyllles med nitrogen/nitrogenoxid-blandingen før hver ny anvendelse for at udelukke inhalation af NO₂
- trykregulatoren må ikke tilspændes med tang - man risikerer at knuse pakningen

Alt udstyr, inklusive samlinger, slanger og kredsløb, der anvendes til indgivelse af nitrogenoxid, skal være fremstillet af materialer, der er kompatible med gassen. Ud fra et korrosionsmæssigt synspunkt kan tilførselssystemet opdeles i to zoner: 1) Fra gasflaskeventilen til befugteren (tør gas) og 2) Fra befugteren til udgangen (våd gas, som kan indeholde NO₂). Test viser, at tørre NO-blandinger kan anvendes sammen med de fleste materialer. Derimod danner tilstedeværelse af nitrogendioxid og fugt en aggressiv atmosfære. Til metalkonstruktioner kan kun rustfrit stål anbefales. Testede polymerer, der kan anvendes i nitrogenoxid-administrationssystemer, inkluderer polyethylen (PE) og polypropylen (PP). Butylgummi, polyamid og polyurethan bør ikke anvendes. Polytrifluorchlorethylen, hexafluorpropen-vinyliden-copolymer og polytetrafluorethylen har været anvendt i stor udstrækning sammen med ren nitrogenoxid og andre korroderende gasser. De betragtes som så inerte, at ingen testning var påkrævet.

Installation af et nitrogenoxid-rørsystem med forsyningsstationer for gasflasker, fast kredsløb og terminalenheder er forbudt.

Der er generelt ikke behov for at udrense overskydende gas. Kvaliteten af den omgivende luft på arbejdspladsen bør dog tages i betragtning, og sporkonzentrationerne af NO eller NO₂/NO_x må ikke overstige de fastlagte nationale arbejdsmedicinske eksponeringsgrænser. Utilsigtet eksponering for INOmax har været forbundet med bivirkninger hos hospitalspersonalet (se pkt. 4.8).

Cylindere udstyret med et håndhjul til standardventil kan ikke anvendes sammen med INOmax DSIR-tilførselssystemet.

Instruktion vedrørende bortskaffelse af gasflaske

Når gasflasken er tom, må den ikke kasseres. Tomme gasflasker vil blive indsamlet af leverandøren.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 01/08/2001
Fornyelse af tilladelsen: 01/06/2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> .

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INOmax, 800 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nitrogenoxid 800 ppm mol/mol.

En 2 liters gasflaske fyldt ved 155 bar absolut giver 307 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

En 10 liters gasflaske fyldt ved 155 bar absolut giver 1.535 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15°C.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Medicinsk gas, komprimeret.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sammen med ventilationsstøtte og andre relevante aktive stoffer er INOmax indiceret:

- Til behandling af nyfødte spædbørn ≥ 34 gestationsuger med hypoxisk respirationssvigt i forbindelse med kliniske eller ekkokardiografiske holdepunkter for pulmonal hypertension, til forbedring af iltningen og reduktion af behovet for iltning via ekstrakorporal membran.
- Som en del af behandlingen af peri- og postoperativ pulmonal hypertension hos voksne og spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år i forbindelse med hjertekirurgi for at reducere det pulmonale arterielle tryk selektivt og forbedre højre ventrikelfunktion og iltning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)

Ordinering af nitrogenoxid skal kontrolleres af en læge, der har erfaring i intensivbehandling af neonatale. Ordinationen skal begrænses til neonatalafsnit, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i anvendelsen af et nitrogenoxid-tilførselssystem. INOmax bør kun indgives på ordination af en neonatal-specialist.

INOmax bør anvendes hos ventilerede nyfødte spædbørn, der forventes af kræve støtte i >24 timer. INOmax bør kun anvendes efter, at resirationsstøtten er optimeret. Dette omfatter optimering af tidalvolumen/tryk og lungetilgang (surfactant, højfrekvent ventilation og positivt sluteksspirationstryk).

Pulmonal hypertension i forbindelse med hjertekirurgi

Ordinering af nitrogenoxid skal superviseres af en læge, der har erfaring i kardiotorakal anæstesi og intensivbehandling. Ordination skal begrænses til hjerte-thorax-afsnit, der har modtaget tilstrækkelig uddannelse i anvendelsen af et nitrogenoxid-tilførselssystem. INOmax bør kun indgives på ordination af en anæstesiolog eller speciallæge i intensivbehandling.

Dosering

Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)

Den maksimale anbefalede dosis af INOmax er 20 ppm, og denne dosis må ikke overskrides. Ved de centrale kliniske forsøg var startdosis 20 ppm. Startende hurtigst muligt og inden for 4-24 timer efter behandling skal dosis gradvist reduceres til 5 ppm, forudsat at den arterielle iltmætning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis. Inhalationsbehandling med nitrogenoxid skal opretholdes ved 5 ppm, indtil der ses en forbedring i oxygenmætningen, således at FiO_2 (fraktion af inspireret oxygen) er $< 0,60$.

Behandlingen kan opretholdes i op til 96 timer eller indtil den underliggende manglende iltmætning er svundet, og den nyfødte er klar til at blive vænnet fra INOmax-behandlingen. Behandlingens varighed er variabel, men typisk mindre end 4 dage. Dersom barnet ikke reagerer på den inhalerede nitrogenoxid, se afsnit 4.4.

Afvænning

Forsøg på afvænning fra INOmax skal foretages efter, at ventilationsstøtten er betydeligt reduceret eller efter 96 timers behandling. Når der træffes beslutning om at ophøre med inhalationsbehandling med nitrogenoxid, skal dosen reduceres til 1 ppm i 30 minutter til en time. Hvis der ikke forekommer nogen ændring i oxygenmætningen under indgivelse af INOmax ved 1 ppm, skal FiO_2 øges med 10 %, INOmax seponeres, og den nyfødte monitoreres nøje for tegn på hypoxæmi. Hvis oxygenmætningen falder > 20 %, skal INOmax-behandlingen genoptages ved 5 ppm, og seponering af INOmax-behandlingen skal overvejes igen efter 12-24 timer. Spædbørn, der ikke kan vænnes fra INOmax inden for 4 dage, skal underkastes nøje diagnostisk gennemgang for andre sygdomme.

Pulmonal hypertension i forbindelse med hjerteoperation

INOmax bør først anvendes, når den konventionelle behandling er optimeret. I kliniske forsøg er INOmax blevet givet perioperativt i tilskud til andre standardregimener, herunder inotrope og vasoaktive lægemidler. INOmax skal indgives under nøje monitorering af hæmodynamik og iltning.

Spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år

Initialdosis af inhaleret nitrogenoxid er 10 ppm (parts per million) inhaleret gas. Dosis kan forhøjes til højst 20 ppm, hvis den lave dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. Den laveste effektive dosis skal indgives, og dosis skal trappes ned til 5 ppm, forudsat at det pulmonale arterielle tryk og den systemiske arterielle iltning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis.

Kliniske data, der understøtter den foreslåede dosis i aldersgruppen 12-17 år, er begrænsede.

Voksne

Initialdosis af inhaleret nitrogenoxid er 20 ppm (parts per million) inhaleret gas. Dosis kan øges til højst 40 ppm, hvis den lavere dosis ikke har givet tilstrækkelig klinisk effekt. Den laveste effektive dosis bør indgives, og dosis skal trappes ned til 5 ppm, forudsat at det pulmonale arterielle tryk og den systemiske arterielle iltning er tilstrækkelig ved denne lavere dosis.

Virkningerne af inhaleret nitrogenoxid indtræder hurtigt; fald i det pulmonale arterielle tryk og forbedret iltning ses inden for 5-20 minutter. Ved utilstrækkelig respons kan dosis titreres efter mindst 10 minutter.

Det skal overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke ses nogen gunstige fysiologiske effekter efter behandlingsforsøg i 30 minutter.

Behandlingen kan initieres når som helst i det perioperative forløb med henblik på at sænke det pulmonale tryk. I kliniske forsøg blev behandlingen ofte iværksat inden separation fra kardiopulmonal bypass. Inhaleret nitrogenoxid er blevet givet i op til 7 dage efter den perioperative start, men den sædvanlige behandlingsvarighed er 24-48 timer.

Fravænning

Forsøg på fravænning fra INOmax bør iværksættes, så snart hæmodynamikken er stabiliseret i forbindelse med afvænning fra ventilator og inotrop støtte. Seponering af inhaleret nitrogenoxid bør ske trinvis. Dosis bør nedsættes trinvis til 1 ppm i 30 minutter samtidig med nøje observation af det systemiske og centrale tryk, hvorefter patienten frakobles. Afvænning skal som et minimum forsøges hver 12. time, når patienten er stabil på en lav dosis INOmax.

For hurtig afvænning fra behandlingen med inhaleret nitrogenoxid medfører risiko for en *re-bound*-stigning i det pulmonale arterielle tryk med efterfølgende manglende cirkulatorisk stabilitet.

Pædiatrisk population

INOMax' sikkerhed og virkning hos præmature spædbørn under 34 uger er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i afsnit 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Indgivelsesmåde

Til endotracheopulmonal anvendelse.

Nitrogenoxid gives til patienten via mekanisk ventilation efter fortynding med en ilt/luftblanding ved hjælp af et godkendt (CE-mærket) nitrogenoxid-tilførselssystem. Før behandling påbegyndes skal det – i forbindelse med opsætningen – kontrolleres, at anordningens indstilling stemmer overens med flaskens gaskoncentration.

Tilførselssystemet skal give en konstant inhaleret INOMax-koncentration uafhængigt af ventilatoren. Med en neonatalventilator med et kontinuerligt flow opnås dette i reglen ved at infundere en lille mængde INOMax i ventilatorkredsløbets inspirationsgren. Neonatal-ventilation med intermitterent flow kan være forbundet med spidser i nitrogenoxid-koncentrationen. Indgivelsessystemet til nitrogenoxid med intermitterent flow-ventilation skal være tilstrækkeligt til at undgå spidser i nitrogenoxid-koncentrationen.

Den inspirerede INOMax-koncentration skal måles kontinuert i kredsløbets inspirationsgren nær patienten. Nitrogenoxid (NO₂)-koncentrationen og FiO₂ skal ligeledes måles samme sted ved hjælp af kalibreret og godkendt (CE-mærket) monitoreringsudstyr. Af hensyn til patientens sikkerhed skal egnede alarmer være indstillet til INOMax (± 2 ppm af den ordinerede dosis), NO₂ (1 ppm) og FiO₂ ($\pm 0,05$). INOMax gasflasketrykket skal vises for at muliggøre gasflaskeskift i tide uden utilsigtet tab af behandling, og back-up gascylindre skal være tilgængelige for at sikre udskiftning i tide. INOMax-behandlingen skal være tilgængelig ved manuel ventilation, så som sug, patient-transport og genoplivning.

I tilfælde af systemsvigt eller svigt i det centrale gastilførselssystem skal der være adgang til en strømforsyning via et backup-batteri og et reserveforsyningssystem med nitrogenoxid. Energiforsyningen til monitoreringsudstyret skal være uafhængig af tilførselsanordningens funktion.

Den øvre eksponeringsgrænse (gennemsnitlig eksponering) for nitrogenoxid for personale defineret iht. arbejderbeskyttelseslovgivningen er 25 ppm i 8 timer (30 mg/m³) i de fleste lande, og den tilsvarende grænse for NO₂ er 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Træning i indgivelse

De vigtigste elementer, der skal dækkes ved træning af hospitalspersonale er følgende:

Korrekt opstilling og tilslutning

- Tilslutning til gasflasken og til ventilatorens patientåndingskredsløb

Betjening

- checkliste før brug (en række trin, der skal gennemføres umiddelbart før den enkelte patient initieres for at sikre, at systemet fungerer korrekt, og at systemet er rensat for NO₂)
- Indstilling af enheden til den korrekte koncentration af nitrogenoxid, der skal indgives
- Indstilling af NO, NO₂ og O₂-monitorer for max.- og min.-alarmgrænser
- Anvendelse af det manuelle backup-system
- Procedurer for korrekt skift af gasflasker og rensning af systemet
- Fejlfindingsalarmer
- NO, NO₂ og O₂-monitorkalibrering
- Procedurer til månedlig check af systemets ydelse

Kontrol af dannelse af methæmoglobin (MetHb)

Det er kendt, at neonatale og spædbørn har mindsket MetHb-reduktaseaktivitet sammenlignet med voksne.

Methæmoglobin-koncentrationen skal måles inden for 1 time efter iværksættelse af behandling med INOmax ved hjælp af en analysator, der med sikkerhed kan skelne mellem føtal hæmoglobin og methæmoglobin. Hvis den er $> 2,5 \%$, skal dosis af INOmax sættes ned og indgivelse af reducerende lægemidler såsom methylenblåt overvejes. Selv om det er usædvanligt, at koncentrationen af methæmoglobin stiger væsentligt, hvis den første koncentration er lav, er det klogt at gentage målingerne af methæmoglobin hver eller hver anden dag.

Niveauet af methæmoglobin skal måles inden for 1 time efter iværksættelse af INOmax-behandling hos voksne, der gennemgår hjerteoperation. Hvis fraktionen af methæmoglobin stiger til et niveau, som potentielt forhindrer tilstrækkelig tilførsel af ilt, skal dosis af INOmax reduceres, og indgivelse af reducerende lægemidler (fx methylenblåt) kan overvejes.

Kontrol af dannelse af nitrogendioxid (NO_2)

Umiddelbart forud for initieringen af den enkelte patient skal der foretages en korrekt procedure for at rense systemet for NO_2 . Koncentrationen af NO_2 skal holdes så lav som muligt og altid $< 0,5$ ppm. Hvis NO_2 er $> 0,5$ ppm, skal tilførselssystemet vurderes for fejlfunktion, NO_2 -analysatoren skal recalibreres og INOmax og/eller FiO_2 skal om muligt reduceres. Hvis der sker en uventet ændring af INOmax-koncentrationen, skal tilførselssystemet vurderes for fejlfunktion, og analysatoren skal recalibreres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

Nyfødte vides at være afhængige af højre/venstre-shuntning eller betydelig venstre/højre-shuntning af blodet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Utilstrækkelig respons

Hvis det vurderes, at den kliniske respons er utilstrækkelig 4-6 timer efter påbegyndelse af INOmax, skal følgende overvejes. For patienter, der skal overføres til andet sygehus, skal der sørges for adgang til nitrogenoxid (NO) under transporten for at forebygge en forværring af deres tilstand ved akut seponering af INOmax. Livredning, f.eks. ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) hvor dette er tilgængeligt, bør baseres på kontinuert forværring eller slet ingen forbedring, defineret efter kriterier baseret på lokale forhold.

Særlige patientpopulationer

Der er ikke ved kliniske forsøg påvist nogen effektivitet ved anvendelse af inhaleret NO hos patienter med medfødt diafragmahernie.

Behandling med inhaleret nitrogenoxid kan forværre kardiell insufficiens i en situation med venstre/højre-shuntning. Dette skyldes uønsket, pulmonal vasodilatation forårsaget af inhaleret nitrogenoxid, hvilket resulterer i yderligere øgning af allerede eksisterende pulmonal hyperperfusion, der således potentielt kan forårsage fremadrettet eller bagudrettet svigt. Det anbefales derfor, at der før indgivelse af nitrogenoxid foretages lungearterie-kateterisation eller ekkokardiografisk undersøgelse af central hæmodynamik. Inhaleret nitrogenoxid skal anvendes med forsigtighed til patienter med komplekse hjertedefekter, hvor et højt tryk i lungearterien er vigtigt for opretholdelse af kredsløbet.

Inhaleret nitrogenoxid skal også anvendes med forsigtighed til patienter med kompromitteret venstre ventrikelfunktion og forhøjet pulmonalt kapillærtryk (PCWP) ved baseline, da disse patienter kan have øget risiko for at udvikle hjertesvigt (fx lungeødem).

Seponering af behandling:

INOmax bør ikke seponeres pludseligt, da dette kan medføre forhøjelse af det pulmonale arterielle tryk (PAP) og/eller forværring af iltningen af blodet (PaO_2). Forringelse af iltningen og forhøjelse af PAP kan også forekomme hos nyfødte, der tilsyneladende ikke reagerer på INOmax. Fravæning fra inhaleret nitrogenoxid skal gennemføres med forsigtighed. Det anbefales, at patienter, som skal transporteres til andre afdelinger for supplerende behandling, og som behøver fortsat behandling med nitrogenoxid, sikres kontinuerlig behandling med inhaleret nitrogenoxid under transporten. Lægen skal have adgang til et reserve-nitrogenoxid-tilførselssystem ved sengen.

Dannelse af methæmoglobin

En stor del af det inhalerede nitrogenoxid absorberes systemisk. De slutprodukter af nitrogenoxid, som indgår i det systemiske kredsløb, er fortrinsvis methæmoglobin og nitrat. Koncentrationen af methæmoglobin i blodet skal kontrolleres, se pkt. 4.2.

Dannelse af nitrogendioxid (NO_2)

NO_2 dannes hurtigt i gasblandinger indeholdende nitrogenoxid og O_2 , og nitrogenoxid kan på denne måde forårsage inflammation og skader i luftvejene. Nitrogenoxid-dosis skal reduceres, hvis koncentrationen af NO_2 overskrider 0,5 ppm.

Virkning på trombocytter

Dyremodeller har vist, at NO kan interagere med hæmostase, hvilket resulterer i øget blødningstid. Data hos voksne mennesker er modstridende, og der har ikke været nogen stigning i blødningskomplikationer i randomiserede, kontrollerede undersøgelser hos fuldbårne og næsten fuldbårne nyfødte med hypoxisk respirationssvigt.

Regelmæssig monitorering af hæmostase og måling af blødningstid anbefales ved indgivelse af INOmax i mere end 24 timer til patienter, der har funktionelle eller kvantitative trombocytanomalier, lav koagulationsfaktor, eller som får behandling med antikoagulantia.

Pulmonal veneokklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af livstruende lungeødem ved brug af nitrogenoxid hos patienter med pulmonær veneokklusiv sygdom. Derfor bør muligheden for veneokklusiv sygdom vurderes omhyggeligt, hvis der opstår tegn på lungeødem efter administration af nitrogenoxid til patienter med pulmonal hypertension. Hvis dette bekræftes, skal behandlingen seponeres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Klinisk signifikant interaktion med andre lægemidler anvendt i behandlingen af hypoxisk respirationssvigt kan ikke udelukkes på baggrund af de tilgængelige data. Der kan være en additiv effekt af INOmax på risikoen for udvikling af methæmoglobinæmi ved nitrogenoxiddonorstoffer omfattende natriumnitroprussid og glyceryltrinitrat. INOmax er blevet indgivet sammen med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og højfrekvent ventilation.

Anvendelse samtidig med andre vasodilaterende stoffer (fx sildenafil) er ikke undersøgt nærmere. De tilgængelige data tyder på en additiv virkning på det centrale kredsløb, det pulmonale arterielle tryk og højre ventrikelfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af inhaleret nitrogenoxid i kombination med andre vasodilaterende midler, der virker via cGMP- eller cAMP-systemerne.

Der er øget risiko for dannelse af methæmoglobin, hvis lægemidler med kendt tendens til at øge koncentrationerne af methæmoglobin, indgives samtidig med nitrogenoxid (f.eks. alkylnitrater og sulfonamider). Stoffer, der vides at forårsage øgede koncentrationer af methæmoglobin, skal derfor anvendes med forsigtighed under behandling med inhaleret nitrogenoxid. Prilocain kan forårsage methæmoglobinæmi, uanset om det administreres som orale, parenterale eller topiske formuleringer. Der skal udvises forsigtighed, hvis INOmax gives samtidig med andre lægemidler, der indeholder prilocain.

Ved tilstedeværelse af oxygen iltes nitrogenoxid hurtigt til derivater, som er toksiske for bronkieepitelet og alveole/kapillærmembranen. NO₂ er det vigtigste, dannede stof, og det kan forårsage inflammation og skader i luftvejene. Der foreligger desuden dyredata, der tyder på en øget tendens til luftvejsinfektion efter eksponering for lave niveauer af NO₂. Under behandling med nitrogenoxid skal NO₂-koncentrationen være < 0,5 ppm ved et dosisområde for nitrogenoxid på < 20 ppm. Hvis NO₂-koncentrationen på noget tidspunkt overstiger 1 ppm, skal dosis af nitrogenoxid omgående reduceres. Se pkt. 4.2 for information om monitorering af NO₂.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af nitrogenoxid til gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Det er ukendt, om nitrogenoxid udskilles i human mælk.

INOMax bør ikke anvendes under graviditet eller amning.

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid kan forårsage rebound-fænomener, såsom fald i iltningen og øgning af det centrale tryk og efterfølgende fald i det systemiske blodtryk. Rebound-fænomener er den hyppigste bivirkning i forbindelse med klinisk anvendelse af INOMax. Rebound kan forekomme både tidligt og sent i behandlingen.

I en klinisk undersøgelse (NINOS) var behandlingsgrupperne ens med hensyn til incidens og sværhedsgrad af intrakraniell blødning, Grad IV-blødning, periventrikulær leukomalaci, cerebralt infarkt, krampeanfald, der krævede behandling med anticonvulsivum, pulmonal blødning eller gastrointestinal blødning.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkninger (ADR'er), der er indberettet efter anvendelse af INOMax fra enten CINRGI-forsøget med 212 nyfødte eller erfaring efter markedsføring ved anvendelse til nyfødte (i alderen ≤1 måned). De viste hyppighedskategorier benytter følgende konvention: meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Organ-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^a	-	Methæmoglobinæmi ^a	-	-	-
Hjerte	-	-	-	-	-	Bradykardi ^b (efter pludselig seponering af behandlingen)
Vaskulære sygdomme	-	Hypotension ^{a, b, d}	-	-	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Atelektase ^a	-	-	-	Hypoxia ^{b, d} Dyspnø ^c Ubehag i brystet ^c Tør hals ^c
Nervesystemet	-	-	-	-	-	Hovedpine ^c Svimmelhed ^c

a: Identificeret i det kliniske forsøg

b: Identificeret ved erfaring efter markedsføring

c: Identificeret ved erfaring efter markedsføring, og erfaring fra sundhedspersonale i forbindelse med utilsigtet eksponering.

d: Data fra sikkerhedsovervågning efter markedsføring (PMSS), symptomer associeret med akut seponering af lægemidlet og/eller fejl i tilførselssystemet. Der er beskrevet hurtige rebound-reaktioner såsom forværret pulmonal vasokonstriktion og hypoxi, som har udløst kardiovaskulært kollaps, efter pludselig seponering af inhaleret nitrogenoxid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandling med inhaleret nitrogenoxid kan forårsage forhøjelse i methæmoglobin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med INOmax vil manifestere sig ved forhøjelser i methæmoglobin og NO₂. Forhøjet NO₂ kan forårsage akut lungebeskadigelse. Forhøjelser i methæmoglobinæmi reducerer kredsløbets iltforsyningskapacitet. I kliniske undersøgelser blev NO₂-koncentrationer på > 3 ppm eller methæmoglobin-koncentrationer på > 7 % behandlet ved reduktion af dosis eller seponering af INOmax.

Methæmoglobinæmi, som ikke svinder efter reduktion eller seponering af behandlingen, kan behandles med intravenøst vitamin C, intravenøst methylenblåt eller blodtransfusion på baggrund af den kliniske situation.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øvrige respirationssystemprodukter ATC-kode: R07AX01.

Nitrogenoxid er en forbindelse, der produceres af mange celler i kroppen. Det afslapper den glatte muskulatur i karrene ved at binde sig til hæm-delen af cytosolguanylatcyclyase, idet det aktiverer

guanylatcyclyase og forøger de intracellulære koncentrationer af cyklisk guanosin 3',5'-monophosphat, som så medfører vasodilatation. Når nitrogenoxid inhaleres, skaber det selektiv pulmonal vasodilatation.

INOMax synes at øge det partielle, arterielle ilttryk (PaO_2) ved at dilatere pulmonale kar i bedre ventilerede områder af lungerne, og derved flytte det pulmonale blodflow bort fra lungeregioner med lave ventilations-/perfusions-ratioer (V/Q-ratioer) mod områder med normale ratioer.

Persisterende, pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN) optræder som en primær udviklingsdefekt eller som en tilstand sekundær til andre sygdomme så som mekonium-aspirationssyndrom (MAS), pneumoni, sepsis, hyalinmembran-sygdom, medfødt diafragmahernie (congenital diaphragmatic hernia (CDH)) og pulmonal hypoplasia. I disse tilfælde er den pulmonale, vaskulære modstand (resistance) (PVR) stor, hvilket resulterer i hypoxæmi sekundært til højre/venstre-shunting af blodet gennem den åbentstående ductus arteriosus og foramen ovale. Hos nyfødte med PPHN forbedrer INOMax iltningen (hvilket viser sig ved signifikant stigning af PaO_2).

INOMax's effektivitet er undersøgt hos fuldbårne og næsten fuldbårne neonatale med hypoxisk respirationssvigt som følge af varierende ætiologier.

Ved NINOS-forsøget blev 235 neonatale med hypoxisk respirationssvigt randomiseret til at modtage 100 % O_2 med ($n=114$) eller uden ($n=121$) nitrogenoxid, de fleste med en initial koncentration på 20 ppm med fravæning hurtigst muligt til lavere doser med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 40 timer. Formålet med dette dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede forsøg var at fastslå, om inhaleret nitrogenoxid ville reducere forekomsten af dødstilfælde og/eller initiering af ekstrakorporel membranoxxygenering (EMCO). Neonatale med mindre end komplet respons ved 20 ppm blev evalueret for respons på 80 ppm nitrogenoxid eller kontrolgas. Den kombinerede forekomst af død og/eller initiering af EMCO (det prospektivt definerede primære slutpunkt) viste en signifikant fordel for gruppen behandlet med nitrogenoxid (46 % kontra 64 %, $p=0,006$). Data tydede endvidere på, at der ikke var yderligere fordel ved den høje nitrogenoxid-dosis. De indsamlede bivirkninger havde samme incidensrate i begge grupper. Opfølgende undersøgelser ved en alder på 18-24 måneder var ens for de to grupper med hensyn til mental, motorisk, audiologisk og neurologisk vurdering.

I CINRGI-forsøget blev 186 fuldbårne eller næsten fuldbårne neonatale med hypoxisk respirationssvigt og uden lunge hypoplasia randomiseret til at modtage enten INOMax ($n=97$) eller nitrogengas (placebo: $n=89$) med en initial koncentration på 20 ppm med fravæning til 5 ppm på 4-24 timer med gennemsnitlig udsættelsesvarighed på 44 timer. Det prospektivt definerede primære slutpunkt var modtagelsen af ECMO. Signifikant færre neonatale i INOMax-gruppen havde behov for ECMO sammenlignet med kontrolgruppen (31 % kontra 57 %, $p<0,001$). INOMax-gruppen havde signifikant forbedret iltning målt efter PaO_2 , OI og alveolær-arteriel gradient ($p<0,001$ for alle parametre). Af de 97 patienter, der blev behandlet med INOMax blev 2 (2 %) trukket ud af undersøgelsen på grund af methæmoglobinniveauer >4 %. Frekvensen og antallet af bivirkninger var ens i de to grupper.

Hos patienter, der gennemgår hjertekirurgi, observeres der ofte en stigning i det pulmonale arterielle tryk, der skyldes pulmonal vasokonstriktion. Inhaleret nitrogenoxid er vist at reducere den pulmonale vaskulære modstand selektivt og nedsætte det forhøjede pulmonale arterielle tryk. Dette kan øge den højre ventrikels ejektionsfraktion. Disse virkninger resulterer i forbedret blodcirkulation og forbedret iltning i lungekredsløbet.

I INOT27-forsøget blev 795 for tidligt fødte børn ($\text{GA}<29$ uger) med hypoxisk respirationssvigt randomiseret til at få enten INOMax ($n=395$) i en dosis på 5 ppm eller nitrogen (placebo $n=400$) med start inden for de første 24 timer efter fødslen og behandlet i mindst 7 dage og op til 21 dage. Det primære udfald – de kombinerede slutpunkter for dødsfald eller BPD (bronchopulmonal dysplasi) ved 36 gestationsuger – adskilte sig ikke signifikant i grupperne, heller ikke med en justering for gestationsalder som kovariat ($p=0,40$) eller med fødselsvægt som kovariat ($p=0,41$). Den samlede forekomst af intraventrikulær blødning var 114 (28,9 %) hos de iNO-behandlede sammenlignet med

91 (22,9 %) hos nyfødte i kontrolgruppen. Det samlede antal dødsfald ved uge 36 var en anelse højere i iNO-gruppen; 53/395 (13,4 %) sammenlignet med kontrolgruppens 42/397 (10,6 %). INOT25-forsøget med undersøgelse af effekterne af iNO til hypoxiske for tidligt fødte børn viste ingen forbedring hos spædbørn, der var i live uden BPD. Der blev dog ikke observeret nogen forskel i forekomsten af intraventrikulær blødning eller dødsfald i dette forsøg. I BALLR1-forsøget, hvor effekterne af iNO til for tidligt fødte børn ligeledes blev undersøgt, men hvor iNO blev iværksat efter 7 dage og i en dosis på 20 ppm, blev der konstateret en signifikant stigning i antal spædbørn, der var i live uden BPD ved gestationsuge 36, 121 (45 % vs. 95 (35,4 %), $p < 0,028$). Der blev ikke bemærket nogen tegn på øget antal bivirkninger i dette forsøg.

Nitrogenoxid reagerer kemisk med ilt og danner nitrogendioxid.

Nitrogenoxid har en uparret elektron, hvilket gør molekylet reaktivt. I biologisk væv kan nitrogenoxid danne peroxydnitrit med superoxid (O_2^-), en ustabil blanding, der kan forårsage vævsskader gennem yderligere redox-reaktioner. Desuden har nitrogenoxid affinitet over for metalproteiner og kan også reagere med sulfydyl-grupper i proteindannende nitrosylforbindelser. Den kliniske betydning af nitrogenoxids kemiske reaktivitet i væv er ikke kendt. Undersøgelser har vist, at nitrogenoxid udviser pulmonale farmakodynamiske virkninger ved intra-luftvejskoncentrationer på helt ned til 1 ppm.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med INOmax hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved persisterende pulmonal hypertension og andre pulmonale hjertesygdomme (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nitrogenoxids farmakokinetik er blevet undersøgt hos voksne. Nitrogenoxid absorberes systemisk efter inhalation. Det meste krydser den pulmonale kapillærbane, hvor det binder sig til hæmoglobin, som er 60 % til 100 % iltmættet. På dette iltmætningsniveau binder nitrogenoxid sig fortrinsvis til oxyhæmoglobin for at danne methæmoglobin og nitrat. Ved lav iltmætning kan nitrogenoxid binde sig til deoxyhæmoglobin for forbigående at danne nitrosylhæmoglobin, som omdannes til nitrogenoxider og methæmoglobin ved eksponering til ilt. I det pulmonale system kan nitrogenoxid binde sig til ilt og vand for at danne henholdsvis nitrogendioxid og nitrit, som interagerer med oxyhæmoglobin for at danne methæmoglobin og nitrat. Slutprodukterne af nitrogenoxid, som indgår i det systemiske kredsløb, er således fortrinsvis methæmoglobin og nitrat.

Methæmoglobin-tilbøjelighed er undersøgt som et produkt af tid og eksponeringskoncentration af nitrogenoxid hos nyfødte med respirationssvigt. Methæmoglobinkoncentrationerne stiger i løbet af de første 8 timers nitrogenoxideksponering. De gennemsnitlige methæmoglobinkoncentrationer forblev under 1 % i placebogruppen og i grupperne med 5 ppm og 20 ppm INOmax, men nåede ca. 5 % i gruppen med 80 ppm INOmax. Methæmoglobinkoncentrationer > 7 % blev kun nået hos patienter, der fik 80 ppm, hvor de udgjorde 35 % af gruppen. Den gennemsnitlige tid til at opnå maksimale koncentrationer af methæmoglobin var 10 ± 9 (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 patienter; men 1 patient overskred ikke 7 % før efter 40 timer.

Nitrat blev bestemt som den vigtigste nitrogenoxid-metabolit, der blev udskilt i urinen, idet den tegnede sig for > 70 % af den inhalerede dosis nitrogenoxid. Nitrat renses fra plasma ved hjælp af nyrerne ved rater, der nærmer sig raten for glomerulusfiltration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Effekter i ikke-kliniske undersøgelser blev kun observeret ved eksponeringer, der blev betragtet som værende væsentligt over den maksimale humane eksponering, hvilket tyder på begrænset relevans for den kliniske anvendelse.

Akut toksicitet er relateret til anoksi, som er en følge af forhøjede methæmoglobinniveauer.

I nogle testsystemer er nitrogenoxid genotoksisk. Der var ingen tydelig evidens for en karcinogen virkning efter eksponeringer ved inhalation op til den anbefalede dosis (20 ppm) hos rotter i 20 t/dag i op til to år. Højere eksponeringer er ikke undersøgt.

Der er ikke udført reproduktionstoksicitetsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Nitrogen

6.2 Uforligneligheder

I nærværelse af oxygen danner NO hurtigt NO₂, se afsnit 4.5.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholdere i godt ventilerede rum indendørs eller udendørs i godt ventilerede skure, hvor de er beskyttet mod regn og direkte sollys.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

Opbevaring på apoteket

Gasflaskerne skal opbevares i et udluftet, rent, aflåst lokale udelukkende til opbevaring af medicinske gasser. I dette lokale skal der være afsat et specielt område til opbevaring af gasflasker med nitrogenoxid.

Opbevaring i den medicinske afdeling

Gasflasken skal placeres et specialudstyret sted med egnet udstyr til fastholdelse af gasflasken i lodret stilling.

Transport af gasflasker

Gasflaskerne skal transporteres med passende udstyr for at beskytte dem mod risici for stød og fald. Under transport, mellem afdelinger eller hospitaler, af patienter, der behandles med INOmax, skal gasflaskerne være fast forankret, så gasflaskerne holdes lodrette og således, at man undgår, at gasflasken falder eller tilførslen utilsigtet ændres. Det skal også sikres, at trykregulatoren er korrekt fastgjort, så utilsigtet svigt kan undgås.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Emballagestørrelser:

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse/håndtering af INOmax

Ved tilslutning af en INOmax-gasflaske til tilførselssystemet skal det altid sikres, at flaskekonzentrationen er den samme som den, systemet er konfigureret til.

For at undgå enhver uønsket hændelse skal følgende instrukser nøje overholdes.

- inden brug skal det nøje kontrolleres, at alt materiel er i god stand
- gasflaskerne skal staves ad vejen i fastgjort stand for at undgå utilsigtet fald
- ventilen skal være helt åben under anvendelse men må ikke forceres åben
- en defekt ventil må ikke anvendes eller repareres. Returner til distributør / producent.
- en gasflaske, hvis ventil ikke er beskyttet af en hætte eller beskyttelse, må ikke anvendes
- der skal anvendes en speciel tilslutning med et 30 mm gevind, der er beregnet til medicinsk brug, og som er i overensstemmelse med ISO 5145, samt en trykregulator, der tillader et tryk på mindst svarende til 1,5 gange det maksimale driftstryk (155 bar) på gasflasken
- trykregulatoren skal gennemskyllles med nitrogen/nitrogenoxid-blandingen før hver ny anvendelse for at udelukke inhalation af NO₂
- trykregulatoren må ikke tilspændes med tang - man risikerer at knuse pakningen

Alt udstyr, inklusive samlinger, slanger og kredsløb, der anvendes til indgivelse af nitrogenoxid, skal være fremstillet af materialer, der er kompatible med gassen. Ud fra et korrosionsmæssigt synspunkt kan tilførselssystemet opdeles i to zoner: 1) Fra gasflaskeventilen til befugteren (tør gas) og 2) Fra befugteren til udgangen (våd gas, som kan indeholde NO₂). Test viser, at tørre NO-blandinger kan anvendes sammen med de fleste materialer. Derimod danner tilstedeværelse af nitrogendioxid og fugt en aggressiv atmosfære. Til metalkonstruktioner kan kun rustfrit stål anbefales. Testede polymerer, der kan anvendes i nitrogenoxid-administrationssystemer, inkluderer polyethylen (PE) og polypropylen (PP). Butylgummi, polyamid og polyurethan bør ikke anvendes. Polytrifluorchlorethylen, hexafluorpropen-vinyliden-copolymer og polytetrafluorethylen har været anvendt i stor udstrækning sammen med ren nitrogenoxid og andre korroderende gasser. De betragtes som så inerte, at ingen testning var påkrævet.

Installation af et nitrogenoxid-rørsystem med forsyningsstationer for gasflasker, fast kredsløb og terminalenheder er forbudt.

Der er generelt ikke behov for at udrense overskydende gas. Kvaliteten af den omgivende luft på arbejdspladsen bør dog tages i betragtning, og sporkonzentrationerne af NO eller NO₂/NO_x må ikke overstige de fastlagte nationale arbejdsmedicinske eksponeringsgrænser. Utilsigtet eksponering for INOmax har været forbundet med bivirkninger hos hospitalspersonalet (se pkt. 4.8).

Cylindere udstyret med et håndhjul til standardventil kan ikke anvendes sammen med INOmax DSIR-tilførselssystemet.

Instruktion vedrørende bortskaffelse af gasflaske

Når gasflasken er tom, må den ikke kasseres. Tomme gasflasker vil blive indsamlet af leverandøren.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 01/08/2001
Fornyelse af tilladelsen: 01/06/2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> .

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TILSIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning af det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af produktets nye indikation i medlemslandet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og udformning af informationsmaterialet med den relevante nationale myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lanceringen af den nye indikation sikre, at alt sundhedspersonale, som forventes at bruge og/eller ordinere INOmax som led i behandlingen af peri- eller postoperativ pulmonal hypertension hos voksne eller børn i forbindelse med hjertekirurgi, modtager en informationspakke.

Informationspakken skal indeholde følgende:

- Produktresume og indlægsseddel for INOmax.
- Informationsmateriale for sundhedspersonale.

Informationsmaterialet skal indeholde oplysninger om følgende centrale punkter:

- Risikoen for reboundfænomener og forsigtighedsforanstaltninger, der skal tages ved seponering af behandlingen
- Risikoen for akut seponering af INOmax-behandlingen i tilfælde af kritisk svigt i administrationssystemet, og hvordan dette forhindres
- Monitorering af methæmoglobinniveauet
- Monitorering af NO₂-dannelse
- Den potentielle risiko for blødning og hæmostaseforstyrrelser
- De potentielle risici ved anvendelse samtidig med andre vasodilatatorer der virker på cGMP eller cAMP

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ INDRE EMBALLAGE**2 L GASFLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INOmax, 400 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.
Nitrogenoxid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Nitrogenoxid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Medicinsk gas, komprimeret
En 2 l gasflaske fyldt ved 155 bar absolut tryk giver 307 liter gas under tryk på 1 bar ved 15 °C.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Endotrakeopulmonal anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontroller at forældre/værge har læst og forstået indlægssedlen før indgivelse til barnet.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholderne lodret i godt ventilerede rum.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Tomme eller delvist brugte gasflasker må ikke kasseres. Alle gasflasker skal returneres til leverandøren til bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/194/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Begrundelse for ikke at anvende Braille-skrift er accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**10 L GASFLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INOmax, 400 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.
Nitrogenoxid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Nitrogenoxid (NO) 400 ppm mol/mol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Medicinsk gas, komprimeret
En 10 l gasflaske fyldt ved 155 bar absolut tryk giver 1535 liter gas under tryk på 1 bar ved 15 °C.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Endotrakeopulmonar anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontroller at forældre/værge har læst og forstået indlægssedlen før indgivelse til barnet.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholderne lodret i godt ventilerede rum.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Tomme eller delvist brugte gasflasker må ikke kasseres. Alle gasflasker skal returneres til leverandøren til bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/194/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Begrundelse for ikke at anvende Braille-skrift er accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ INDRE EMBALLAGE**2 L GASFLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INOmax, 800 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.
Nitrogenoxid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Nitrogenoxid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Medicinsk gas, komprimeret
En 2 l gasflaske fyldt ved 155 bar absolut tryk giver 307 liter gas under tryk på 1 bar ved 15 °C.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Endotrakeopulmonal anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontroller at forældre/værge har læst og forstået indlægssedlen før indgivelse til barnet.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholderne lodret i godt ventilerede rum.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Tomme eller delvist brugte gasflasker må ikke kasseres. Alle gasflasker skal returneres til leverandøren til bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/194/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Begrundelse for ikke at anvende Braille-skrift er accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**10 L GASFLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INOmax, 800 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret.
Nitrogenoxid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Nitrogenoxid (NO) 800 ppm mol/mol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Medicinsk gas, komprimeret
En 10 l gasflaske fyldt ved 155 bar absolut tryk giver 1535 liter gas under tryk på 1 bar ved 15 °C.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Endotrakeopulmonar anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontroller at forældre/værge har læst og forstået indlægssedlen før indgivelse til barnet.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Alle regulativer vedrørende håndtering af trykbeholdere skal følges.

Opbevar gasbeholderne lodret i godt ventilerede rum.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, varme- eller antændelseskilder og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Tomme eller delvist brugte gasflasker må ikke kasseres. Alle gasflasker skal returneres til leverandøren til bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/194/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Begrundelse for ikke at anvende Braille-skrift er accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

INOmax 400 ppm mol/mol medicinsk gas, komprimeret Nitrogenoxid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder behandling med INOmax
3. Sådan gives INOmax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

INOmax indeholder nitrogenoxid, en gas til behandling af:

- Nyfødte med lugesvigt i forbindelse med højt blodtryk i lungerne, en tilstand som kaldes hypoxisk respirationssvigt. Ved indåndning kan denne gasblanding forbedre blodgennemstrømningen i lungerne, hvilket øger den mængde ilt, der kommer ud i blodet hos barnet.
- Nyfødte, spædbørn, børn, unge fra 0-17 år og voksne, der har højt blodtryk i lungerne i forbindelse med en hjerteoperation. Denne gasblanding kan forbedre hjertefunktionen og øge blodgennemstrømningen i lungerne, hvilket kan hjælpe til at øge den mængde ilt, der kommer ud i blodet.

2. Det skal De vide, før De begynder behandling med INOmax

Brug ikke INOmax:

- Hvis De (som patient) eller Deres barn (som patient) er allergisk (overfølsom) over for nitrogenoxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i INOmax (se punkt 6 med en liste over indholdsstoffer).
- Hvis De har fået at vide, at De (som patient) eller Deres barn (som patient) har unormalt kredsløb i hjertet.

Vær ekstra forsigtig med at bruge INOmax

Inhaleret nitrogenoxid er muligvis ikke altid effektivt og derfor kan det være nødvendigt at iværksætte anden behandling af Dem eller Deres barn.

Inhaleret nitrogenoxid kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Dette overvåges ved hjælp af blodprøver, og om nødvendigt skal den inhalerede dosis af nitrogenoxid mindskes.

Nitrogenoxid kan reagere med ilt og danne nitrogendioxid, som kan forårsage luftvejsirritation. Lægen vil sørge for at overvåge mængden af nitrogendioxid, og i tilfælde af øgede værdier vil INOmax-behandlingen blive justeret, dvs. reduceret i passende omfang.

Inhaleret nitrogenoxid kan i let grad påvirke Deres eller Deres barns blodplader (blodceller, som hjælper blodet med at størkne), og der skal holdes øje med eventuelle tegn på blødning eller blodansamlinger. Kontakt straks lægen, hvis De observerer tegn eller symptomer, som kan tyde på blødning.

Der er ikke dokumenteret effekt af inhaleret nitrogenoxid hos nyfødte børn med en misdannelse, hvor mellemgulvet er defekt, såkaldt 'medfødt diafragmahernie'.

Hos nyfødte med særlige misdannelser i hjertet, i lægesprog 'medfødte hjertedefekter', kan inhaleret nitrogenoxid forårsage en forværring af blodcirkulationen.

Der er rapporteret om tilfælde af væskeretention i lungerne ved brug af nitrogenoxid hos patienter, der lider af en blokeret eller snæver vene i lungerne. Hvis du (som patient) eller dit barn (som patient) udvikler åndenød eller vejrtrækningsbesvær, skal du straks kontakte lægen.

Børn

INOmax må ikke anvendes til for tidligt fødte børn (< 34 gestationsuger).

Brug af anden medicin sammen med INOmax

Lægen vil afgøre, hvornår De eller Deres barn skal behandles med INOmax og med andre lægemidler og vil omhyggeligt overvåge behandlingen.

Fortæl altid lægen, hvis De (som patient) eller Deres barn (som patient) bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse lægemidler kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Sådanne lægemidler kan være prilocain (et middel til lokalbedøvelse, som benyttes som smertestillende middel i forbindelse med mindre smertefulde procedurer som f.eks. syning og mindre kirurgiske eller diagnostiske procedurer) eller glyceryltrinitrat (til behandling af smerter i brystet). Deres læge vil sørge for at kontrollere, at blodet kan transportere tilstrækkelig ilt, hvis De får disse lægemidler.

Graviditet og amning

Det anbefales ikke at bruge INOmax under graviditet og amning. Fortæl lægen, før De får INOmax, hvis De er gravid eller måske er gravid, eller hvis De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ikke relevant.

3. Sådan gives INOmax

Deres læge vil bestemme den korrekte dosis af INOmax, der skal gives til Dem eller Deres barn, og vil indgive INOmax til Deres eller Deres barns lunger gennem et system, der er beregnet til indgivelse af denne gas. Dette indgivelsessystem vil sikre, at der gives den korrekte mængde nitrogenoxid ved at fortynde INOmax med en ilt-/luftblanding umiddelbart inden indgivelse.

Af hensyn til Deres og Deres barns sikkerhed er indgivelsessystemet til indgift af INOmax udstyret med anordninger, der konstant måler mængden af nitrogenoxid, ilt og nitrogendioxid (en forbindelse, der dannes, når nitrogenoxid og ilt blandes), som indgives til lungerne.

Deres læge vil bestemme, hvor længe De eller Deres barn skal behandles med INOmax

INOmax indgives i doser på 10 til 20 ppm (parts (andele) per million) af den gas, De eller Deres barn inhalerer (maksimaldosis er 20 ppm til børn og 40 ppm til voksne). Det forsøges at finde den mindste

dosis, der er effektiv. Den krævede behandlingstid er normalt cirka 4 dage hos nyfødte med lungesvigt i forbindelse med højt blodtryk i lungerne. Hos børn og voksne med højt blodtryk i lungerne i forbindelse med hjertekirurgi gives INOmax normalt i 24-48 timer. Behandlingen med INOmax kan dog vare længere.

Hvis De eller Deres barn får for meget INOmax

For meget inhaleret nitrogenoxid kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Dette overvåges ved hjælp af blodprøver, og om nødvendigt skal INOmax-dosis reduceres. Lægen kan endvidere overveje at give lægemidler såsom ascorbinsyre eller methylenblåt eller eventuel blodtransfusion for at forbedre blodets evne til at transportere ilt.

Hvis De stopper behandlingen med INOmax

Behandlingen med INOmax må ikke ophøre pludseligt. Det er tidligere set, at der er opstået lavt blodtryk eller en tilbagevendende stigning i trykket i lungerne, hvis behandlingen med INOmax ophører pludseligt, uden at dosis først nedsættes.

I slutningen af behandlingen vil lægen langsomt nedsætte den mængde INOmax, der gives til Dem eller Deres barn, så cirkulationen i lungerne er i stand til at tilpasse sig oxygen/luft uden INOmax. Derfor kan det vare en dag eller to, før De eller Deres barn er helt ude af INOmax-behandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil undersøge Dem eller Deres barn omhyggeligt for alle bivirkninger.

Meget almindeligt forekommende bivirkninger (*forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere*) i forbindelse med behandling med INOmax:

- Lavt antal blodplader.

Almindelige bivirkninger (*forekommer hos flere end 1 ud af 100 brugere*) i forbindelse med behandling med INOmax:

- Lavt blodtryk, luftmangel i en lunge eller sammenklapning af en lunge.

Ikke almindelige bivirkninger (*forekommer hos mellem 1 ud af 100 brugere og 1 ud af 1.000 brugere*):

- Forhøjet methæmoglobinkoncentration, hvorved blodets evne til at transportere ilt nedsættes.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (*hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data*):

- Lav hjertefrekvens (bradykardi) eller for lav iltmængde i blodet (lav iltmætning/hypoxæmi) som følge af pludseligt behandlingsstop.
- Hovedpine, svimmelhed, tørhed i halsen eller stakåndethed efter utilsigtet udslip af nitrogenoxid til den omgivende luft (f.eks. ved lækage fra udstyret eller flasken).

Kontakt straks personalet, hvis De får hovedpine, mens De befinder Dem i nærheden af Deres barn, som får INOmax.

Tal med lægen, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Dette gælder også, hvis bivirkningerne først optræder efter, at De eller Deres barn har forladt hospitalet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen, via **det nationale rapporteringssystem anført**

i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

INOmax-behandling må kun bringes i anvendelse og håndteres af hospitalspersonale.

- INOmax-flasker skal opbevares sikkert, så de ikke vælter og evt. forvolder skade.
- INOmax må kun administreres af personale, der er specielt trænet i brug og håndtering af INOmax.

Alle bestemmelser vedrørende håndtering af trykgasflasker skal følges.

Opbevaringen overvåges af specialister på hospitalet. Gasflasker skal opbevares i godt ventilerede rum eller i godt ventilerede skure, hvor de er beskyttet mod regn og direkte sollys.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, fugt samt varme- og antændelseskilder.

Opbevaring på apotekets lager

Gasflaskerne skal opbevares et udluftet, rent og aflåst sted, som udelukkende er beregnet til opbevaring af medicinske gasser. Indenfor dette sted skal et separat område være specielt beregnet til opbevaring af nitrogenoxidgasflasker.

Opbevaring i den medicinske afdeling

Gasflasken skal anbringes på et sted, der er forsynet med udstyr, der er beregnet til at holde gasflasken oprejst.

Gascylindere må ikke kasseres, når den er tom. Tomme gascylindere indsamles af leverandøren.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

INOmax indeholder

Aktivt stof: nitrogenoxid 400 ppm mol/mol. En 2 liters gascylinder fyldt under et tryk på 155 bar absolut indeholder 307 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15 °C.

En 10 liters gascylinder fyldt under et tryk på 155 bar absolut indeholder 1.535 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15 °C.

Øvrige indholdsstoffer: nitrogen.

Udseende og pakningstørrelser

Medicinsk gas, komprimeret

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

INOmax fås i 2 liter og 10 liter aluminiumsgascylindre.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@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
Modecenterstr.17/ Objekt 2/1.OG
A - 1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
healthcare.at@linde.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Linde Gas SIA
Skanstes iela 25
LV – 1013 Rīga Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> .

Indlægsseddel: Information til brugeren

INOmax 800 ppm mol/mol Medicinsk gas, komprimeret Nitrogenoxid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder behandling med INOmax
3. Sådan gives INOmax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

INOmax indeholder nitrogenoxid, en gas til behandling af:

- Nyfødte med lugesvigt i forbindelse med højt blodtryk i lungerne, en tilstand som kaldes hypoxisk respirationssvigt. Ved indåndning kan denne gasblanding forbedre blodgennemstrømningen i lungerne, hvilket øger den mængde ilt, der kommer ud i blodet hos barnet.
- Nyfødte, spædbørn, børn, unge fra 0-17 år og voksne, der har højt blodtryk i lungerne i forbindelse med en hjerteoperation. Denne gasblanding kan forbedre hjertefunktionen og øge blodgennemstrømningen i lungerne, hvilket kan hjælpe til at øge den mængde ilt, der kommer ud i blodet.

2. Det skal De vide, før De begynder behandling med INOmax

Brug ikke INOmax:

- Hvis De (som patient) eller Deres barn (som patient) er allergisk (overfølsom) over for nitrogenoxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i INOmax (se punkt 6 med en liste over indholdsstoffer).
- Hvis De har fået at vide, at De (som patient) eller Deres barn (som patient) har unormalt kredsløb i hjertet.

Vær ekstra forsigtig med at bruge INOmax

Inhaleret nitrogenoxid er muligvis ikke altid effektivt og derfor kan det være nødvendigt at iværksætte anden behandling af Dem eller Deres barn.

Inhaleret nitrogenoxid kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Dette overvåges ved hjælp af blodprøver, og om nødvendigt skal den inhalerede dosis af nitrogenoxid mindskes.

Nitrogenoxid kan reagere med ilt og danne nitrogendioxid, som kan forårsage luftvejsirritation. Lægen vil sørge for at overvåge mængden af nitrogendioxid, og i tilfælde af øgede værdier vil INOmax-behandlingen blive justeret, dvs. reduceret i passende omfang.

Inhaleret nitrogenoxid kan i let grad påvirke Deres eller Deres barns blodplader (blodceller, som hjælper blodet med at størkne), og der skal holdes øje med eventuelle tegn på blødning eller blodansamlinger. Kontakt straks lægen, hvis De observerer tegn eller symptomer, som kan tyde på blødning.

Der er ikke dokumenteret effekt af inhaleret nitrogenoxid hos nyfødte børn med en misdannelse, hvor mellemgulvet er defekt, såkaldt 'medfødt diafragmahernie'.

Hos nyfødte med særlige misdannelser i hjertet, i lægesprog 'medfødte hjertedefekter', kan inhaleret nitrogenoxid forårsage en forværring af blodcirkulationen.

Der er rapporteret om tilfælde af væskeretention i lungerne ved brug af nitrogenoxid hos patienter, der lider af en blokeret eller snæver vene i lungerne. Hvis du (som patient) eller dit barn (som patient) udvikler åndenød eller vejrtrækningsbesvær, skal du straks kontakte lægen.

Børn

INOmax må ikke anvendes til for tidligt fødte børn (< 34 gestationsuger).

Brug af anden medicin sammen med INOmax

Lægen vil afgøre, hvornår De eller Deres barn skal behandles med INOmax og med andre lægemidler og vil omhyggeligt overvåge behandlingen.

Fortæl altid lægen, hvis De (som patient) eller Deres barn (som patient) bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse lægemidler kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Sådanne lægemidler kan være prilocain (et middel til lokalbedøvelse, som benyttes som smertestillende middel i forbindelse med mindre smertefulde procedurer som f.eks. syning og mindre kirurgiske eller diagnostiske procedurer) eller glyceryltrinitrat (til behandling af smerter i brystet). Deres læge vil sørge for at kontrollere, at blodet kan transportere tilstrækkelig ilt, hvis De får disse lægemidler.

Graviditet og amning

Det anbefales ikke at bruge INOmax under graviditet og amning. Fortæl lægen, før De får INOmax, hvis De er gravid eller måske er gravid, eller hvis De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ikke relevant.

3. Sådan gives INOmax

Deres læge vil bestemme den korrekte dosis af INOmax, der skal gives til Dem eller Deres barn, og vil indgive INOmax til Deres eller Deres barns lunger gennem et system, der er beregnet til indgivelse af denne gas. Dette indgivelsessystem vil sikre, at der gives den korrekte mængde nitrogenoxid ved at fortynde INOmax med en ilt-/luftblanding umiddelbart inden indgivelse.

Af hensyn til Deres og Deres barns sikkerhed er indgivelsessystemet til indgift af INOmax udstyret med anordninger, der konstant måler mængden af nitrogenoxid, ilt og nitrogendioxid (en forbindelse, der dannes, når nitrogenoxid og ilt blandes), som indgives til lungerne.

Deres læge vil bestemme, hvor længe De eller Deres barn skal behandles med INOmax

INOmax indgives i doser på 10 til 20 ppm (parts (andele) per million) af den gas, De eller Deres barn inhalerer (maksimaldosis er 20 ppm til børn og 40 ppm til voksne). Det forsøges at finde den mindste

dosis, der er effektiv. Den krævede behandlingstid er normalt cirka 4 dage hos nyfødte med lungesvigt i forbindelse med højt blodtryk i lungerne. Hos børn og voksne med højt blodtryk i lungerne i forbindelse med hjertekirurgi gives INOmax normalt i 24-48 timer. Behandlingen med INOmax kan dog vare længere.

Hvis De eller Deres barn får for meget INOmax

For meget inhaleret nitrogenoxid kan påvirke blodets evne til at transportere ilt. Dette overvåges ved hjælp af blodprøver, og om nødvendigt skal INOmax-dosis reduceres. Lægen kan endvidere overveje at give lægemidler såsom ascorbinsyre eller methylenblåt eller eventuel blodtransfusion for at forbedre blodets evne til at transportere ilt.

Hvis De stopper behandlingen med INOmax

Behandlingen med INOmax må ikke ophøre pludseligt. Det er tidligere set, at der er opstået lavt blodtryk eller en tilbagevendende stigning i trykket i lungerne, hvis behandlingen med INOmax ophører pludseligt, uden at dosis først nedsættes.

I slutningen af behandlingen vil lægen langsomt nedsætte den mængde INOmax, der gives til Dem eller Deres barn, så cirkulationen i lungerne er i stand til at tilpasse sig oxygen/luft uden INOmax. Derfor kan det vare en dag eller to, før De eller Deres barn er helt ude af INOmax-behandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil undersøge Dem eller Deres barn omhyggeligt for alle bivirkninger.

Meget almindeligt forekommende bivirkninger (*forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere*) i forbindelse med behandling med INOmax:

- Lavt antal blodplader.

Almindelige bivirkninger (*forekommer hos flere end 1 ud af 100 brugere*) i forbindelse med behandling med INOmax:

- Lavt blodtryk, luftmangel i en lunge eller sammenklapning af en lunge.

Ikke almindelige bivirkninger (*forekommer hos mellem 1 ud af 100 brugere og 1 ud af 1.000 brugere*):

- Forhøjet methæmoglobinkoncentrationen, hvorved blodets evne til at transportere ilt nedsættes.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (*hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data*):

- Lav hjertefrekvens (bradykardi) eller for lav iltmængde i blodet (lav iltmætning/hypoxæmi) som følge af pludseligt behandlingsstop.
- Hovedpine, svimmelhed, tørhed i halsen eller stakåndethed efter utilsigtet udslip af nitrogenoxid til den omgivende luft (f.eks. ved lækage fra udstyret eller flasken).

Kontakt straks personalet, hvis De får hovedpine, mens De befinder Dem i nærheden af Deres barn, som får INOmax.

Tal med lægen, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Dette gælder også, hvis bivirkningerne først optræder efter, at De eller Deres barn har forladt hospitalet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen, via **det nationale rapporteringssystem anført**

i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

INOmax-behandling må kun bringes i anvendelse og håndteres af hospitalspersonale.

- INOmax-flasker skal opbevares sikkert, så de ikke vælter og evt. forvolder skade.
- INOmax må kun administreres af personale, der er specielt trænet i brug og håndtering af INOmax.

Alle bestemmelser vedrørende håndtering af trykgasflasker skal følges.

Opbevaringen overvåges af specialister på hospitalet. Gasflasker skal opbevares i godt ventilerede rum eller i godt ventilerede skure, hvor de er beskyttet mod regn og direkte sollys.

Beskyt gasflaskerne mod stød, fald, oxydering og brændbare materialer, fugt samt varme- og antændelseskilder.

Opbevaring på apotekets lager

Gasflaskerne skal opbevares et udluftet, rent og aflåst sted, som udelukkende er beregnet til opbevaring af medicinske gasser. Indenfor dette sted skal et separat område være specielt beregnet til opbevaring af nitrogenoxidgasflasker.

Opbevaring i den medicinske afdeling

Gasflasken skal anbringes på et sted, der er forsynet med udstyr, der er beregnet til at holde gasflasken oprejst.

Gascylindren må ikke kasseres, når den er tom. Tomme gascylindere indsamles af leverandøren.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

INOmax indeholder

Aktivt stof: nitrogenoxid 800 ppm mol/mol. En 2 liters gascylinder fyldt under et tryk på 155 bar absolut indeholder 307 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15 °C.

En 10 liters gascylinder fyldt under et tryk på 155 bar absolut indeholder 1.535 liter gas under et tryk på 1 bar ved 15 °C.

Øvrige indholdsstoffer: nitrogen.

Udseende og pakningstørrelser

Medicinsk gas, komprimeret

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 2 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til standardventil.

En 10 liters aluminiumsgascylinder (mærket med akvamarinfarvet skulder og hvid flaske) fyldt under et tryk på 155 bar, udstyret med en trykreduktionsventil af rustfrit stål med en specifik tilslutning og et håndhjul til en ventil udstyret med INOmeter.

INOmax fås i 2 liter og 10 liter aluminiumsgascylindre.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Sverige

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

healthcare.is@linde.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Linde Gas SIA
Skanstes iela 25
LV – 1013 Rīga Tel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

sluzby.sk@linde.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> .