

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 400 ppm mol/mol inhalatiegas.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide (NO) 400 ppm mol/mol.

Een gascilinder van 2 liter gevuld tot 155 bar (absoluut) levert 307 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 155 bar (absoluut) levert 1535 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiegas

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

INOmax in combinatie met beademing en andere gepaste werkzame stoffen is geïndiceerd:

- Voor de behandeling van pasgeborenen uit een zwangerschap van ≥ 34 weken met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie die in verband is gebracht met klinische of echocardiografische symptomen van pulmonale hypertensie om de oxygenatie te verbeteren en de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen te verminderen.
- als onderdeel van de behandeling van peri- en postoperatieve pulmonale hypertensie bij volwassenen en pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar in samenhang met hartchirurgie, met als doel het selectief verlagen van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de rechterventrikelfunctie en oxygenatie te bewerkstelligen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Stikstofmonoxide dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met intensieve verpleging van pasgeborenen. Alleen neonatale afdelingen die voldoende zijn getraind in het gebruik van een systeem voor levering van stikstofmonoxide, mogen stikstofmonoxide toedienen. INOmax mag alleen worden geleverd op voorschrift van een neonatoloog.

INOmax moet worden gebruikt bij beademde pasgeborenen waarvan wordt verwacht dat ze langer dan 24 uur moeten worden beademd. INOmax mag alleen worden gebruikt, nadat de beademing is geoptimaliseerd. Hiertoe behoort het optimaliseren van het ademvolume, de drukwaarden en de longfunctie (surfactans, hogefrequentiebeademing en positieve eindexpiratoire druk).

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Het voorschrijven van stikstofmonoxide dient te geschieden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van cardiothoracale anesthesie en intensive care. Het voorschrijven dient te worden beperkt tot cardiothoracale afdelingen waar men adequaat is opgeleid in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide. INOmax mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of een intensivist.

Dosering

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

De aanbevolen maximumdosis INOmax is 20 ppm en deze dosis mag niet worden overschreden. Bij de kernstudies was de aanvangsdosis 20 ppm. Zo spoedig mogelijk en binnen 4-24 uur behandeling moet de dosis worden gereduceerd tot 5 ppm, mits de arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis voldoende is. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet bij 5 ppm worden voortgezet, totdat er een zodanige verbetering in de oxygenatie van de pasgeborene is opgetreden dat de FiO_2 (fractie van ingeademde zuurstof) $< 0,60$ is.

De behandeling kan maximaal 96 uur worden gegeven of totdat aan de onderliggende afname van de zuurstofdesaturatie een einde is gekomen en de behandeling met INOmax bij de pasgeborene afgebouwd kan worden. De duur van de behandeling kan variëren, maar is doorgaans minder dan vier dagen. Zie rubriek 4.4, als de pasgeborene niet op geïnhaleerde stikstofmonoxide reageert.

Afbouwen

Pogingen om INOmax- af te bouwen moeten worden ondernomen als de beademingsbehoefte sterk is verminderd of nadat de pasgeborene 96 uur is behandeld. Wanneer het besluit valt om de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot 1 uur tot 1 ppm worden verminderd. Als er geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van INOmax in een gehalte van 1 ppm, moet de FiO_2 worden verhoogd met 10%, de toediening van INOmax worden onderbroken en de pasgeborene zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% achteruitgaat, moet de toediening van INOmax op 5 ppm worden hervat en moet het staken van de toediening van INOmax pas na 12 tot 24 uur opnieuw worden overwogen. Zuigelingen bij wie de behandeling met INOmax niet kan worden beëindigd na 4 dagen, moeten nauwkeurig worden onderzocht op andere aandoeningen.

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

INOmax mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. In klinische onderzoeken is INOmax peri-operatief gegeven in aanvulling op andere standaard behandelregimes, met inbegrip van inotrope en vasoactieve geneesmiddelen. INOmax dient te worden toegediend onder nauwgezette bewaking van hemodynamiek en oxygenatie.

Pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar

De startdosis van geïnhaleerd stikstofmonoxide is 10 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot 20 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden verlaagd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lage dosis adequaat blijven.

Klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdsgroep van 12-17 jaar ondersteunen zijn beperkt.

Volwassenen

De startdosis van geïnhaleerd stikstofmonoxide is 20 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot 40 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden verlaagd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lage dosis adequaat blijven.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide heeft snel effect: daling van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de oxygenatie worden binnen 5-20 minuten gezien. Bij onvoldoende respons mag de dosis na minimaal 10 minuten worden getitreerd.

Wanneer na 30 minuten van behandeling geen gunstige fysiologische effecten zichtbaar zijn, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Om de pulmonale druk te verlagen kan de behandeling op elk moment in het peri-operatieve beloop worden gestart. In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hart-longmachine werd afgekoppeld. Geïnhaleerd NO is peri-operatief gedurende perioden tot 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelduur is 24-48 uur.

Afbouwen

Met pogingen tot afbouwen van INOmax dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotrope ondersteuning. Het staken van behandeling met geïnhaleerd stikstofmonoxide dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met nauwgezette observatie van de systemische en de centrale druk, waarna de toediening wordt gestaakt. Wanneer de patiënt op een lage dosis INO stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen.

Te snel afbouwen van geïnhaleerd stikstofmonoxide gaat gepaard met het risico van re-bounce stijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend circulatoire instabiliteit.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van INOmax bij prematuren na minder dan 34 weken zwangerschap zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Voor endotracheopulmonaal gebruik.

Stikstofmonoxide wordt door middel van beademing aan de patiënt toegediend na verdunning met een mengsel van zuurstof en lucht door middel van een goedgekeurd (met CE-keurmerk) systeem voor de toediening van stikstofmonoxide. Vóór aanvang van de behandeling dient te worden geverifieerd of de apparatuur ingesteld is op de concentratie van het gas in de cilinder.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie van INOmax-inhalatiegas afgeven ongeacht het beademingsapparaat. Bij een 'continuous flow'-beademingsapparaat voor pasgeborenen kan dit worden bereikt door een kleine stroom INOmax in de inspiratietak van het beademingscircuit te infunderen. Bij beademing van pasgeborenen met een intermitterende stroom kunnen in de concentratie van de stikstofmonoxide pieken optreden. Het systeem voor levering van stikstofmonoxide moet van een zodanige kwaliteit zijn dat geen pieken optreden in de concentratie van stikstofmonoxide.

De concentratie van de ingeademde INOmax moet continu worden gemeten in de inspiratietak van het circuit, in de buurt van de patiënt. De concentratie van stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten op dezelfde plek worden gemeten door middel van geijkte, goedgekeurde (met CE-keurmerk) meetapparatuur. Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor INOmax (± 2 ppm t.o.v. de voorgeschreven dosis), NO₂ (1 ppm) en FiO₂ ($\pm 0,05$). De druk van de gascilinder met INOmax moet worden weergegeven, zodat deze tijdig kan worden vervangen zonder dat de behandeling ongewild wordt onderbroken. Daarnaast moeten reserve gascilinders beschikbaar zijn om tijdige vervanging mogelijk te maken, en voor tijdelijke behandeling met INOmax bij handmatige beademing, bijvoorbeeld bij afzuigen, vervoer van de patiënt en bij resuscitatie.

Er dienen een reservestroombron in de vorm van accu's en een reservesysteem voor levering van stikstofmonoxide beschikbaar zijn voor het geval dat het systeem defect raakt of de stroom uitvalt. De stroomvoorziening van de meetapparatuur mag niet in verband staan met het functioneren van het toedieningsapparaat.

Volgens de arbeidswetgeving in de meeste landen is de maximale blootstellingslimiet (gemiddelde blootstelling) voor personeel aan stikstofmonoxide gelijk aan 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m³) en is de overeenkomstige limiet voor NO₂ 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Training in toediening

Hier volgen de belangrijkste aspecten die bij het trainen van ziekenhuispersoneel moeten worden behandeld.

Juiste opstelling en aansluitingen

- Aansluitingen op de gascilinder en het beademingscircuit

Bediening

- Controleprocedure vóór gebruik (een reeks stappen die moeten worden uitgevoerd vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, om te garanderen dat het systeem goed functioneert en NO₂ uit het systeem is verwijderd)
- Het apparaat instellen op de juiste toe te dienen concentratie van stikstofmonoxide
- Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmsignalen bij de NO-, NO₂- en O₂-monitors
- Het gebruik van een reservesysteem voor handmatige toediening
- Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het zuiveringssysteem
- Alarmsignalen voor foutopsporing
- IJking van de NO-, NO₂- en O₂-monitors
- Procedures voor maandelijks controle op het functioneren van het systeem

Informatie ter bewaking van de methemoglobinewaarde (MetHb)

Van pasgeborenen en baby's is bekend dat de activiteit van methemoglobinereductase bij hen lager is dan bij volwassenen. De methemoglobinewaarde moet binnen één uur na het starten van de INOmax-behandeling worden gemeten door middel van een analysator die op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen foetaal hemoglobine en methemoglobine. Als de methemoglobinewaarde > 2,5% is, moet de dosis INOmax worden verminderd en moet toediening van reductiemiddelen worden overwogen, bijvoorbeeld methyleenblauw. Hoewel het ongebruikelijk is dat de methemoglobinewaarde significant stijgt als de concentratie aan het begin laag was, is het toch verstandig om de methemoglobinemeting om de een of twee dagen te herhalen.

Bij volwassenen die een hartoperatie ondergaan, dient binnen één uur na aanvang van de behandeling met INOmax het methemoglobinegehalte te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis INOmax te worden verlaagd en kan toediening van reductiemiddelen, bijvoorbeeld methyleenblauw, worden overwogen.

Informatie ter bewaking van de stikstofdioxideconcentratie (NO₂)

Vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, moet de juiste procedure worden gevolgd om NO₂ uit het systeem te verwijderen. De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm. Als de NO₂ > 0,5 ppm bedraagt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd, de NO₂-analysator opnieuw worden geijkt en de INOmax en/of FiO₂, waar mogelijk, worden verminderd. Als er een onverwachte wijziging in de INOmax-concentratie optreedt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de analysator opnieuw worden geijkt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links-hartshunt of een aanzienlijke links-rechts-hartshunt hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Inadequate respons

Als 4-6 uur na het begin van de behandeling met INOmax de klinische respons onvoldoende wordt geacht, dient het volgende te worden overwogen.

Voor patiënten die in een ander ziekenhuis moeten worden opgenomen, moet de beschikbaarheid van stikstofmonoxide tijdens het vervoer worden verzekerd om te voorkomen dat hun conditie achteruitgaat bij plotselinge stopzetting van de toediening van INOmax. Redding, zoals met extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) waar dit beschikbaar is, moet worden overwogen, als verdere verslechtering optreedt of de patiënt niet vooruitgaat, aan de hand van criteria die van de plaatselijke omstandigheden afhangen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Tijdens klinische onderzoeken is geen werkzaamheid van NO-inhalatiegas aangetoond bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica.

In het geval van een links-rechts-shunt zou behandeling met inhalatie van stikstofmonoxide hartinsufficiëntie kunnen verergeren. Dit gebeurt als gevolg van door geïnhaleerde stikstofmonoxide opgewekte, ongewenste pulmonale vasodilatatie, wat leidt tot een verdere toename van de reeds bestaande pulmonale hyperperfusie, wat forward of backward failure kan veroorzaken. Het verdient daarom aanbeveling vóór de toediening van stikstofmonoxide pulmonale arteriële katheterisatie of een echocardiografisch onderzoek naar de centrale hemodynamiek uit te voeren. Geïnhaleerd stikstofmonoxide dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een complexe hartafwijking, waarbij hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in stand te houden.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verstoorde linkerventrikelfunctie en een bij aanvang verhoogde pulmonale capillaire druk omdat deze patiënten verhoogd risico op hartfalen (bijvoorbeeld longoedeem) lopen.

Staken van de behandeling

De INOmax-toediening mag niet plotseling worden gestopt, omdat dit kan leiden tot een verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de bloedoxygenatie (PaO₂). Verslechtering van de oxygenatie en verhoging van de pulmonale arteriële druk kunnen ook optreden bij neonaten die niet lijken te reageren op INOmax. Ontwenning van geïnhaleerde stikstofmonoxide dient voorzichtig te gebeuren. Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis worden vervoerd voor aanvullende behandeling en bij wie NO-inhalatie dient te worden voortgezet, dienen regelingen te worden getroffen om continue voorziening van NO-inhalatiegas tijdens het vervoer te garanderen. De arts dient naast het bed toegang te hebben tot een reservesysteem voor de toediening van stikstofmonoxide.

Vorming van methemoglobine

Een groot deel van de stikstofmonoxide voor inhalatie wordt systemisch geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen, bestaan voornamelijk uit methemoglobine en nitraat. De methemoglobineconcentratie in het bloed dient te worden bewaakt (zie rubriek 4.2).

Vorming van NO₂

In gasmengsels die stikstofmonoxide en O₂ bevatten, wordt snel NO₂ gevormd. Stikstofmonoxide kan op deze wijze ontsteking en beschadiging van de luchtwegen veroorzaken. De dosis stikstofmonoxide moet worden verminderd als de concentratie van NO₂ boven 0,5 ppm uitstijgt.

Effecten op trombocyten

Uit diermodellen is gebleken dat stikstofmonoxide invloed kan hebben op de hemostase, wat leidt tot een langere bloedingstijd. Gegevens bij volwassenen zijn tegenstrijdig en er heeft geen toename van

het aantal bloedingsproblemen plaatsgevonden bij gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (bijna) voldragen pasgeborenen lijdend aan ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie.

Regelmatige controle van hemostase en bepaling van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer INOmax langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die functionele of kwantitatieve trombocytenafwijkingen hebben, die een lage stollingsfactor hebben of die anticoagulantia krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

Een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen die bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie worden gebruikt, kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden uitgesloten. Het risico bestaat dat NO-donorstoffen, inclusief natriumnitroprusside en nitroglycerine, samen met INOmax een additief effect hebben op het ontstaan van methemoglobinemie. INOmax is veilig toegediend samen met tolazoline, dopamine, dobutamine, steroïden, oppervlakteactieve stoffen en hogefrequentiebeademing.

Gecombineerd gebruik met andere vaatverwijders (bijvoorbeeld sildenafil) is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrikelfunctie. Het combineren van geïnhaled stikstofmonoxide en andere vaatverwijders die middels het cGMP- of het cAMP-systeem werken, dient voorzichtig te geschieden.

Er bestaat een verhoogd risico van de vorming van methemoglobine, als gelijktijdig met stikstofmonoxide geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat daardoor de methemoglobinegehalten kunnen toenemen (bijv. alkylnitraten en sulfonamides). Stoffen waarvan bekend is dat ze hogere methemoglobinegehalten veroorzaken, moeten daarom tijdens behandeling met geïnhalede stikstofmonoxide behoedzaam worden gebruikt. Prilocaine kan, ongeacht of dit oraal, parenteraal of lokaal wordt toegediend, methemoglobinemie veroorzaken. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer tegelijk met INOmax prilocainehoudende geneesmiddelen worden toegediend.

In de aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel en de alveolair-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de voornaamste stof die ontstaat en kan luchtwegontsteking en -beschadiging veroorzaken. Er zijn eveneens gegevens uit dieronderzoek die duiden op een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties na blootstelling aan lage NO₂-spiegels. Tijdens behandeling met stikstofmonoxide dient het NO₂-gehalte lager dan 0,5 ppm te zijn in het NO- doseringsbereik beneden 20 ppm. Als op welk moment dan ook het NO₂-gehalte uitstijgt boven 1 ppm, moet de NO-dosis onmiddellijk worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor informatie over het bewaken van NO₂.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van stikstofmonoxide bij zwangere vrouwen. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

Niet bekend is of stikstofmonoxide via de moedermelk wordt uitgescheiden.

INOmax wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Abrupt staken van de toediening van geïnhaleerd stikstofmonoxide kan reboundreacties veroorzaken: afname van de oxygenatie en stijging van de centrale druk en de daaropvolgend daling van de systemische bloeddruk. Een reboundreactie is de vaakst voorkomende bijwerking van het klinisch gebruik van INOmax. Rebound kan zowel vroeg als laat tijdens de behandeling worden gezien.

Bij één klinisch onderzoek (NINOS) kwamen de behandelingsgroepen overeen wat betreft de incidentie en ernst van intracraniale bloedingen, graad IV bloedingen, periventriculaire leukomalacie, herseninfarcten, convulsies waarvoor behandeling met anticonvulsiva nodig was, longbloedingen of maag-darmbloedingen.

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel bevat de bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van INOmax tijdens het CINRGI-onderzoek met 212 pasgeborenen of op basis van postmarketingervaring met pasgeborenen (<1 maand oud). De weergegeven frequentie categorieën zijn als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	-	Methemoglobinemie ^a	-	-	-
Hartaandoeningen	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (na plotseling staken van de behandeling)
Bloedvataandoeningen	-	Hypotensie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	-	Atelectase ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspneu ^c Onaangenaam gevoel op de borst ^c Droge keel ^c
Zenuwstelselaandoeningen	-	-	-	-	-	Hoofdpijn ^c Duizeligheid ^c

a: waargenomen tijdens het klinische onderzoek

b: waargenomen tijdens postmarketingervaring.

c: waargenomen tijdens postmarketingervaring, ervaren door medisch personeel na accidentele blootstelling.

d. Post Marketing Safety Surveillance (PMSS) gegevens, gerelateerd aan acuut staken van het geneesmiddel en/of storingen van het toedieningssysteem. Bij plotseling afbreken van de behandeling met ingeademde stikstofmonoxide zijn snelle rebound reacties zoals versterkte pulmonale vasoconstrictie en hypoxie beschreven, waardoor cardiopulmonale collaps werd bespoedigd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Behandeling met geïnhaleerd stikstofmonoxide kan een verhoogd methemoglobine veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering van INOmax zal zich manifesteren in de vorm van verhogingen van de gehalten van methemoglobine en NO₂. Een verhoogd NO₂-gehalte kan acute longschade veroorzaken. Een verhoogd methemoglobinemiegehalte verlaagt het zuurstofleveringsvermogen van de circulatie. Bij klinische onderzoeken zijn NO₂-gehalten > 3 ppm of methemoglobinegehalten > 7% behandeld door de dosis INOmax te verlagen of de toediening van INOmax te staken.

Methemoglobinemie die niet verdwijnt na verlaging van het INOmax-gehalte of na stopzetting van de toediening van INOmax, kan worden behandeld met intraveneuze vitamine C, intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie, afhankelijk van de klinische situatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor beademingssystemen, ATC-code: R07AX01.

Stikstofmonoxide is een verbinding die door veel lichaamscellen wordt geproduceerd. Het verslapt de gladde vaatspieren door zich te verbinden met het haeme-deel van guanylaatcyclase in het cytosol, guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire gehalten van cyclische guanosine-3,5-monofosfaat te verhogen, wat resulteert in vasodilatatie. Wanneer stikstofmonoxide wordt geïnhaleerd, veroorzaakt het selectieve pulmonale vasodilatatie.

INOmax schijnt de partiële druk van de arteriële zuurstof (PaO₂) te verhogen door longvaten in de longdelen waar meer gaswisseling plaatsvindt te dilateren, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt herverdeeld vanaf longdelen met een lage verhouding tussen gaswisseling en perfusie naar gebieden met normale verhoudingen daartussen.

Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) treedt op als primair ontwikkelingsdefect of als aandoening die secundair is aan andere ziekten zoals meconiumaspiratie, pneumonie, sepsis, hyaliene-membraanziekte, congenitale hernia diaphragmatica (CDH) en pulmonale hypoplasie. In deze situaties is de longvaatweerstand hoog, wat leidt tot hypoxemie secundair aan rechts-links-shunting van bloed via de openstaande ductus arteriosus en foramen ovale. Bij pasgeborenen met PPHN verbetert INOmax de oxygenatie (zoals blijkt uit sterke verhoging van de PaO₂).

De werkzaamheid van INOmax is onderzocht bij pasgeborenen van een voldragen zwangerschap en pasgeborenen van een bijna voldragen zwangerschap met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie als gevolg van allerlei oorzaken.

Tijdens het NINOS-onderzoek zijn 235 pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie gerandomiseerd om 100% O₂ toegediend te krijgen met (n = 114) of zonder (n = 121) stikstofmonoxide, de meesten met een aanvangsdosis van 20 ppm, waarbij ontwenning met lagere doses plaatsvond voorzover mogelijk, met een mediane blootstellingsduur van 40 uur. Het doel van dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek was te bepalen of geïnhaleerde stikstofmonoxide het optreden van overlijden en/of de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen zou verminderen. Bij pasgeborenen die niet volledig reageerden op 20 ppm, werd gekeken hoe ze reageerden op 80 ppm stikstofmonoxide of controlegas. De gecombineerde incidentie van overlijden en/of de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen (het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt) liet een significant beter resultaat zien bij de met stikstofmonoxide behandelde groep (46% tegenover 64%, p = 0.006). De gegevens wezen er verder op dat de hogere dosis stikstofmonoxide geen extra baat opleverde. Bij de twee groepen

traden de beschreven bijwerkingen in soortgelijke frequenties van incidentie op. Bij vervolgonderzoeken op een leeftijd van 18-24 maanden waren bij de twee groepen de bevindingen wat betreft geestelijke, motorische, audiologische en neurologische aspecten soortgelijk.

Tijdens het CINRGI-onderzoek zijn 186 pasgeborenen van een voldragen zwangerschap en pasgeborenen van een bijna voldragen zwangerschap met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie en zonder longhypoplasie gerandomiseerd om hetzij INOmax (n = 97) hetzij stikstofgas (placebo; n = 89) toegediend te krijgen met een aanvangsdosis van 20 ppm, waarbij ontwenning tot 5 ppm plaatsvond in 4 tot 24 uur, met een mediane blootstellingsduur van 44 uur. Het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt was de toepassing van extracorporale membraanoxygenatie. In de groep die INOmax kreeg toegediend, hoefde bij significant minder pasgeborenen extracorporale membraanoxygenatie te worden toegepast dan in de controlegroep (31% versus 57%, $p < 0.001$). Bij de met INOmax behandelde groep was de oxygenatie significant verbeterd, gemeten aan de hand van PaO_2 , OI en de alveolair-arteriële gradiënt ($p < 0.001$ voor alle parameters). Van de 97 met INOmax behandelde patiënten, werd bij 2 (2%) de toediening van de onderzoeksmedicatie stopgezet vanwege een methemoglobinegehalte $> 4\%$. Bij de twee onderzochte groepen waren de frequentie en het aantal bijwerkingen soortgelijk.

Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg van pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale arteriële druk gezien. Aangetoond is dat geïnhaled stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejectionfracatie van het rechterventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de bloedcirculatie en oxygenatie in de pulmonale circulatie.

In het INOT27-onderzoek werden 795 pretermen baby's (zwangerschapsduur < 29 weken) met hypoxisch respiratoir falen gerandomiseerd tot een dosis INOmax van 5 ppm (n = 395) of stikstof (placebo, n = 400), beginnend binnen de eerste 24 levensuren en gedurende minimaal 7 dagen en maximaal 21 dagen behandeld. De primaire uitkomst van de gecombineerde werkzaamheidseindpunten van overlijden of BPD na een zwangerschapsduur van 36 weken verschilde niet significant tussen de groepen, zelfs niet na correctie voor zwangerschapsduur als covariabele ($p = 0,40$) of geboortegewicht als covariabele ($p = 0,41$). Het totale voorkomen van intraventriculaire hemorrhagie was 114 (28,9%) in de iNO-groep vergeleken met 91 (22,9%) in de controlegroep met neonaten. Het totale aantal overlijdens in week 36 was in de iNO-groep iets hoger (53/395, 13,4 %) dan in de controlegroep (42/397, 10,6 %). Uit het INOT25-onderzoek, waarin de effecten van iNO bij hypoxische pretermen neonaten werd bestudeerd, bleek geen verbetering bij levenden zonder BPD. In dit onderzoek werd echter geen verschil in de incidentie van IVH of overlijden waargenomen. In het BALLR1-onderzoek, waarin eveneens de effecten van iNO bij pretermen neonaten werd geëvalueerd maar waarin iNO na 7 dagen met een dosis van 20 ppm werd gestart, werd een significante toename van levende neonaten zonder BPD na zwangerschapsweek 36 gevonden (121 [45%] versus 95 [35,4%], $p < 0,028$). In dit onderzoek werd niets gevonden dat op toename van bijwerkingen wees.

Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide.

Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide samen met waterstofperoxide (O_2) peroxy-nitriet vormen, een onstabiele verbinding waardoor weefsel schade kan optreden door verdere redoxreacties. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metalloproteïnen en het kan ook reageren met SH-groepen in eiwitvormende nitrosylverbindingen. De klinische significantie van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in weefsel is onbekend. Tijdens onderzoeken is gebleken dat stikstofmonoxide reeds bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonaire farmacodynamische effecten vertoont.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met INOmax in alle subgroepen van pediatrische patiënten met pulmonale hypertensie en andere pulmonale hartaandoeningen. (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bij volwassenen bestudeerd. Stikstofmonoxide wordt na inhalatie systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel ervan gaat door het bed van longcapillairen, waarin het zich verbindt met hemoglobine dat voor 60-100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging verbindt stikstofmonoxide zich voornamelijk met oxyhemoglobine tot methemoglobine en nitraat. Bij een geringe mate van zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich verbinden met deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ontstaat, dat na blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofdioxide en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeem kan stikstofmonoxide zich verbinden met zuurstof en water tot respectievelijk stikstofdioxide en nitriet, die reageren met oxyhemoglobine waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. De in de systemische circulatie terechtkomende eindproducten van stikstofmonoxide bestaan dus voornamelijk uit methemoglobine en nitraat.

Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de aard van methemoglobine onderzocht als functie van de tijd en het NO-gehalte waaraan het was blootgesteld. De methemoglobinegehalten namen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde methemoglobinegehalten bleven bij de placebogroep en bij de 5 ppm- en 20 ppm-INOMax-groepen beneden 1%, maar bereikten ongeveer 5% bij de 80 ppm-INOMax-groep. Methemoglobinegehalten > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm INOMax ontvingen; deze vormden 35% van de groep. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de methemoglobinegehalten hun hoogste niveau bereikten, was 10 ± 9 (SD) uur (mediaan, 8 uur), maar bij één patiënt kwam het methemoglobinegehalte pas na 40 uur boven 7%.

Nitraat is geïdentificeerd als de voornaamste NO-metabooliet die in de urine wordt uitgescheiden; deze maakt > 70% uit van de geïnhaleerde NO-dosis. Renale klaring van nitraat uit het plasma vindt plaats met snelheden die ongeveer overeenkomen met de snelheid van de glomerulusfiltratie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens niet-klinisch onderzoek werden effecten alleen waargenomen na blootstelling aan hoeveelheden die geacht worden duidelijk hoger te zijn dan de maximale blootstelling aan mensen, hetgeen aangeeft dat deze effecten weinig relevantie hebben voor klinisch gebruik.

Acute toxiciteit is gerelateerd aan anoxie door verhoogde methemoglobinespiegels.

Stikstofmonoxide is in sommige testsystemen genotoxisch. Bij ratten is bij inhalatieblootstelling tot de aanbevolen dosis (20 ppm) gedurende 20 uur per dag gedurende maximaal 2 jaar geen bewijs voor een carcinogeen effect gebleken. Grotere blootstelling is niet onderzocht. Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In aanwezigheid van zuurstof vormt NO snel NO₂ (zie rubriek 4.5).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders binnen in goed geventileerde ruimten of buiten in geventileerde schuren waar ze afgeschermd zijn tegen regen en direct zonlicht.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

Opslag in de ziekenhuisapotheek

De gascilinders moeten worden bewaard in een luchtige, schone en afgesloten ruimte, uitsluitend bestemd voor de opslag van medicinale gassen. In deze opslagruimte moet een afzonderlijke ruimte worden gereserveerd voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op de geneeskundige afdeling

De gascilinder moet worden bewaard op een daartoe uitgeruste plaats met voorzieningen om de gascilinder in de verticale stand te houden.

Vervoer van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materieel ter bescherming tegen schokken en vallen.

Bij vervoer van patiënten onder behandeling met INOmax tussen of binnen ziekenhuizen, moet de gascilinder zodanig worden vastgezet dat deze verticaal blijft staan, niet kan vallen en de gastoelevering niet onverhoopt wordt gewijzigd. Let tevens speciaal op bevestiging van de drukregelaar, zodat ongewilde defecten kunnen worden voorkomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor het gebruik/hanteren van INOmax

Wanneer een INOmax-cilinder op het toedieningssysteem wordt aangesloten, moet altijd worden vastgesteld of de concentratie in de cilinder dezelfde is als de concentratie waarvoor het systeem geconfigureerd is.

Om alle mogelijke incidenten te voorkomen, moeten de volgende aanwijzingen in absolute zin worden opgevolgd.

- Materiaal moet voorafgaand aan gebruik op een goede staat worden gecontroleerd
- de gascilinders moeten bij bewaring worden vastgezet, zodat zij niet onverhoopt kunnen vallen
- de afsluiter moet volledig geopend zijn tijdens gebruik maar mag niet met kracht worden geopend
- een defecte afsluiter mag niet worden gebruikt of gerepareerd. Retourneer naar uw leverancier / fabrikant.
- een gascilinder waarvan de afsluiter niet is beschermd door een dop of huls, mag niet worden gebruikt
- gebruik een specifieke aansluiting met een schroefdraad van 30 mm en speciaal voor medisch gebruik, die voldoet aan ISO 5145 en een drukregelaar heeft met een drukafgifte ten minste gelijk aan 1.5 keer de werkdruk (155 bar) van de gascilinder
- de drukregelaar moet voorafgaand aan elk gebruik worden gespoeld met een mengsel van stikstof/stikstofmonoxide om te voorkomen dat NO₂ wordt ingeademd
- de drukregelaar mag niet worden aangedraaid met een tang, omdat dit de pakking kan verbrijzelen

Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits, die wordt gebruikt voor de toediening van stikstofmonoxide, moet zijn vervaardigd van materiaal dat compatibel is met het gas. Met het oog op corrosie kan het toedieningssysteem in twee zones worden onderverdeeld: 1) van de gascilinderafsluiter tot de bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger naar de uitlaat (vochtig gas dat NO₂ kan bevatten). Uit testen blijkt dat droge NO-mengsels compatibel zijn met de meeste materialen. In aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht ontstaat echter een agressieve atmosfeer. Van metalen materialen kan alleen roestvrij staal worden aanbevolen. Polymeren waarvan bekend is dat ze kunnen worden gebruikt in systemen voor toediening van stikstofmonoxide, zijn onder meer polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Butylrubber, polyamide en polyurethaan mogen niet worden gebruikt. Polytrifluorchloorethyleen, hexafluorpropeen-vinylidencopolymeer en polytetrafluorethyleen zijn uitgebreid gebruikt met zuivere stikstofmonoxide en andere corrosieve gassen. Ze werden als zodanig inert beschouwd dat verder testen niet noodzakelijk was.

De installatie van een leidingsysteem voor stikstofmonoxide met een toevoerbatterij van gascilinders, een vast netwerk en eindpunten is verboden.

In het algemeen is het niet nodig overmaat gas weg te vangen; er moet echter rekening worden gehouden met de luchtkwaliteit op de werkplek en spoorconcentraties van NO of NO₂/NO_x mogen de vastgestelde nationale limietwaarden voor beroepsmatige blootstelling niet overschrijden. Accidentele blootstelling aan INOmax bij ziekenhuismedewerkers is in verband gebracht met ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.8).

Cilinders met een standaard ventielhandwiel kunnen niet worden gebruikt met het INOmax DSIR toedieningssysteem.

Instructie voor afvoer van de gascilinder

Als de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/08/2001

Datum van laatste hernieuwing: 01/06/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 800 ppm mol/mol inhalatiegas.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stikstofmonoxide (NO) 800 ppm mol/mol.

Een gascilinder van 2 liter gevuld tot 155 bar (absoluut) levert 307 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld tot 155 bar (absoluut) levert 1535 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiegas

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

INOmax in combinatie met beademing en andere gepaste werkzame stoffen is geïndiceerd:

- Voor de behandeling van pasgeborenen uit een zwangerschap van ≥ 34 weken met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie die in verband is gebracht met klinische of echocardiografische symptomen van pulmonale hypertensie om de oxygenatie te verbeteren en de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen te verminderen.
- als onderdeel van de behandeling van peri- en postoperatieve pulmonale hypertensie bij volwassenen en pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar in samenhang met hartchirurgie, met als doel het selectief verlagen van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de rechterventrikelfunctie en oxygenatie te bewerkstelligen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

Stikstofmonoxide dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met intensieve verpleging van pasgeborenen. Alleen neonatale afdelingen die voldoende zijn getraind in het gebruik van een systeem voor levering van stikstofmonoxide, mogen stikstofmonoxide toedienen. INOmax mag alleen worden geleverd op voorschrift van een neonatoloog.

INOmax moet worden gebruikt bij beademde pasgeborenen waarvan wordt verwacht dat ze langer dan 24 uur moeten worden beademd. INOmax mag alleen worden gebruikt, nadat de beademing is geoptimaliseerd. Hiertoe behoort het optimaliseren van het ademvolume, de drukwaarden en de longfunctie (surfactans, hogefrequentiebeademing en positieve eindexpiratoire druk).

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

Het voorschrijven van stikstofmonoxide dient te geschieden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van cardiothoracale anesthesie en intensive care. Het voorschrijven dient te worden beperkt tot cardiothoracale afdelingen waar men adequaat is opgeleid in het gebruik van een toedieningssysteem voor stikstofmonoxide. INOmax mag uitsluitend worden toegediend op voorschrift van een anesthesist of een intensivist.

Dosering

Persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

De aanbevolen maximumdosis INOmax is 20 ppm en deze dosis mag niet worden overschreden. Bij de kernstudies was de aanvangsdosis 20 ppm. Zo spoedig mogelijk en binnen 4-24 uur behandeling moet de dosis worden gereduceerd tot 5 ppm, mits de arteriële oxygenatie bij deze lagere dosis voldoende is. Inhalatietherapie met stikstofmonoxide moet bij 5 ppm worden voortgezet, totdat er een zodanige verbetering in de oxygenatie van de pasgeborene is opgetreden dat de FiO_2 (fractie van ingeademde zuurstof) $< 0,60$ is.

De behandeling kan maximaal 96 uur worden gegeven of totdat aan de onderliggende afname van de zuurstofdesaturatie een einde is gekomen en de behandeling met INOmax bij de pasgeborene afgebouwd kan worden. De duur van de behandeling kan variëren, maar is doorgaans minder dan vier dagen. Zie rubriek 4.4, als de pasgeborene niet op geïnhaleerde stikstofmonoxide reageert.

Afbouwen

Pogingen om INOmax- af te bouwen moeten worden ondernomen als de beademingsbehoefte sterk is verminderd of nadat de pasgeborene 96 uur is behandeld. Wanneer het besluit valt om de inhalatietherapie met stikstofmonoxide te beëindigen, moet de dosis gedurende 30 minuten tot 1 uur tot 1 ppm worden verminderd. Als er geen verandering in de oxygenatie optreedt tijdens de toediening van INOmax in een gehalte van 1 ppm, moet de FiO_2 worden verhoogd met 10%, de toediening van INOmax worden onderbroken en de pasgeborene zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van hypoxemie. Als de oxygenatie met meer dan 20% achteruitgaat, moet de toediening van INOmax op 5 ppm worden hervat en moet het staken van de toediening van INOmax pas na 12 tot 24 uur opnieuw worden overwogen. Zuigelingen bij wie de behandeling met INOmax niet kan worden beëindigd na 4 dagen, moeten nauwkeurig worden onderzocht op andere aandoeningen.

Pulmonale hypertensie in verband met hartchirurgie

INOmax mag alleen worden gebruikt nadat conservatieve ondersteuning is geoptimaliseerd. In klinische onderzoeken is INOmax peri-operatief gegeven in aanvulling op andere standaard behandelregimes, met inbegrip van inotrope en vasoactieve geneesmiddelen. INOmax dient te worden toegediend onder nauwgezette bewaking van hemodynamiek en oxygenatie.

Pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en jongeren van 0 tot 17 jaar

De startdosis van geïnhaleerd stikstofmonoxide is 10 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot 20 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden verlaagd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lage dosis adequaat blijven.

Klinische gegevens die de voorgestelde dosis in de leeftijdsgroep van 12-17 jaar ondersteunen zijn beperkt.

Volwassenen

De startdosis van geïnhaleerd stikstofmonoxide is 20 ppm (deeltjes per miljoen) geïnhaleerd gas. De dosis kan worden opgehoogd tot 40 ppm als met de lagere dosis onvoldoende klinische effecten worden bereikt. De laagste werkzame dosis dient te worden toegediend en de dosis dient te worden verlaagd tot 5 ppm, mits de pulmonale arteriële druk en de systemische arteriële oxygenatie bij deze lage dosis adequaat blijven.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide heeft snel effect: daling van de pulmonale arteriële druk en verbetering van de oxygenatie worden binnen 5-20 minuten gezien. Bij onvoldoende respons mag de dosis na minimaal 10 minuten worden getitreerd.

Wanneer na 30 minuten van behandeling geen gunstige fysiologische effecten zichtbaar zijn, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Om de pulmonale druk te verlagen kan de behandeling op elk moment in het peri-operatieve beloop worden gestart. In klinische onderzoeken werd de behandeling vaak gestart voordat de hart-longmachine werd afgekoppeld. Geïnhaleerd NO is peri-operatief gedurende perioden tot 7 dagen gegeven, maar de gebruikelijke behandelduur is 24-48 uur.

Afbouwen

Met pogingen tot afbouwen van INOmax dient te worden gestart zodra de hemodynamiek gestabiliseerd is in samenhang met ontwenning van de beademing en inotrope ondersteuning. Het staken van behandeling met geïnhaleerd stikstofmonoxide dient stapsgewijs te worden uitgevoerd. De dosis dient in stappen te worden verlaagd tot 1 ppm gedurende 30 minuten met nauwgezette observatie van de systemische en de centrale druk, waarna de toediening wordt gestaakt. Wanneer de patiënt op een lage dosis INO stabiel is, dient ten minste elke 12 uur een poging tot afbouwen te worden ondernomen.

Te snel afbouwen van geïnhaleerd stikstofmonoxide gaat gepaard met het risico van re-bounce stijging van de pulmonale arteriële druk met daaropvolgend circulatoire instabiliteit.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van INOmax bij prematuren na minder dan 34 weken zwangerschap zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Voor endotracheopulmonaal gebruik.

Stikstofmonoxide wordt door middel van beademing aan de patiënt toegediend na verdunning met een mengsel van zuurstof en lucht door middel van een goedgekeurd (met CE-keurmerk) systeem voor de toediening van stikstofmonoxide. Vóór aanvang van de behandeling dient te worden geverifieerd of de apparatuur ingesteld is op de concentratie van het gas in de cilinder.

Het toedieningssysteem moet een constante concentratie van INOmax-inhalatiegas afgeven ongeacht het beademingsapparaat. Bij een 'continuous flow'-beademingsapparaat voor pasgeborenen kan dit worden bereikt door een kleine stroom INOmax in de inspiratietak van het beademingscircuit te infunderen. Bij beademing van pasgeborenen met een intermitterende stroom kunnen in de concentratie van de stikstofmonoxide pieken optreden. Het systeem voor levering van stikstofmonoxide moet van een zodanige kwaliteit zijn dat geen pieken optreden in de concentratie van stikstofmonoxide.

De concentratie van de ingeademde INOmax moet continu worden gemeten in de inspiratietak van het circuit, in de buurt van de patiënt. De concentratie van stikstofdioxide (NO₂) en de FiO₂ moeten op dezelfde plek worden gemeten door middel van geijkte, goedgekeurde (met CE-keurmerk) meetapparatuur. Ten behoeve van de veiligheid van de patiënt moeten geschikte alarmen worden ingesteld voor INOmax (± 2 ppm t.o.v. de voorgeschreven dosis), NO₂ (1 ppm) en FiO₂ ($\pm 0,05$). De druk van de gascilinder met INOmax moet worden weergegeven, zodat deze tijdig kan worden vervangen zonder dat de behandeling ongewild wordt onderbroken. Daarnaast moeten reserve gascilinders beschikbaar zijn om tijdige vervanging mogelijk te maken, en voor tijdelijke behandeling met INOmax bij handmatige beademing, bijvoorbeeld bij afzuigen, vervoer van de patiënt en bij resuscitatie.

Er dienen een reservestroombron in de vorm van accu's en een reservesysteem voor levering van stikstofmonoxide beschikbaar zijn voor het geval dat het systeem defect raakt of de stroom uitvalt. De stroomvoorziening van de meetapparatuur mag niet in verband staan met het functioneren van het toedieningsapparaat.

Volgens de arbeidswetgeving in de meeste landen is de maximale blootstellingslimiet (gemiddelde blootstelling) voor personeel aan stikstofmonoxide gelijk aan 25 ppm gedurende 8 uur (30 mg/m³) en is de overeenkomstige limiet voor NO₂ 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Training in toediening

Hier volgen de belangrijkste aspecten die bij het trainen van ziekenhuispersoneel moeten worden behandeld.

Juiste opstelling en aansluitingen

- Aansluitingen op de gascilinder en het beademingscircuit

Bediening

- Controleprocedure vóór gebruik (een reeks stappen die moeten worden uitgevoerd vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, om te garanderen dat het systeem goed functioneert en NO₂ uit het systeem is verwijderd)
- Het apparaat instellen op de juiste toe te dienen concentratie van stikstofmonoxide
- Het instellen van de boven- en ondergrenzen voor alarmsignalen bij de NO-, NO₂- en O₂-monitors
- Het gebruik van een reservesysteem voor handmatige toediening
- Procedures voor het correct verwisselen van gascilinders en het zuiveringssysteem
- Alarmsignalen voor foutopsporing
- IJking van de NO-, NO₂- en O₂-monitors
- Procedures voor maandelijks controle op het functioneren van het systeem

Informatie ter bewaking van de methemoglobinewaarde (MetHb)

Van pasgeborenen en baby's is bekend dat de activiteit van methemoglobinereductase bij hen lager is dan bij volwassenen. De methemoglobinewaarde moet binnen één uur na het starten van de INOmax-behandeling worden gemeten door middel van een analysator die op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen foetaal hemoglobine en methemoglobine. Als de methemoglobinewaarde > 2,5% is, moet de dosis INOmax worden verminderd en moet toediening van reductiemiddelen worden overwogen, bijvoorbeeld methyleenblauw. Hoewel het ongebruikelijk is dat de methemoglobinewaarde significant stijgt als de concentratie aan het begin laag was, is het toch verstandig om de methemoglobinemeting om de een of twee dagen te herhalen.

Bij volwassenen die een hartoperatie ondergaan, dient binnen één uur na aanvang van de behandeling met INOmax het methemoglobinegehalte te worden bepaald. Als de methemoglobinefractie tot een niveau stijgt waarbij adequate zuurstoftoediening in gevaar kan komen dan dient de dosis INOmax te worden verlaagd en kan toediening van reductiemiddelen, bijvoorbeeld methyleenblauw, worden overwogen.

Informatie ter bewaking van de stikstofdioxideconcentratie (NO₂)

Vlak voordat met de behandeling van een patiënt wordt begonnen, moet de juiste procedure worden gevolgd om NO₂ uit het systeem te verwijderen. De NO₂-concentratie moet zo laag mogelijk worden gehouden en altijd < 0,5 ppm. Als de NO₂ > 0,5 ppm bedraagt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd, de NO₂-analysator opnieuw worden geijkt en de INOmax en/of FiO₂, waar mogelijk, worden verminderd. Als er een onverwachte wijziging in de INOmax-concentratie optreedt, moet het toedieningssysteem op defecten worden gecontroleerd en de analysator opnieuw worden geijkt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Pasgeborenen waarvan bekend is dat ze een rechts-links-hartshunt of een aanzienlijke links-rechts-hartshunt hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Inadequate respons

Als 4-6 uur na het begin van de behandeling met INOmax de klinische respons onvoldoende wordt geacht, dient het volgende te worden overwogen.

Voor patiënten die in een ander ziekenhuis moeten worden opgenomen, moet de beschikbaarheid van stikstofmonoxide tijdens het vervoer worden verzekerd om te voorkomen dat hun conditie achteruitgaat bij plotselinge stopzetting van de toediening van INOmax. Redding, zoals met extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) waar dit beschikbaar is, moet worden overwogen, als verdere verslechtering optreedt of de patiënt niet vooruitgaat, aan de hand van criteria die van de plaatselijke omstandigheden afhangen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Tijdens klinische onderzoeken is geen werkzaamheid van NO-inhalatiegas aangetoond bij patiënten met congenitale hernia diaphragmatica.

In het geval van een links-rechts-shunt zou behandeling met inhalatie van stikstofmonoxide hartinsufficiëntie kunnen verergeren. Dit gebeurt als gevolg van door geïnhaleerde stikstofmonoxide opgewekte, ongewenste pulmonale vasodilatatie, wat leidt tot een verdere toename van de reeds bestaande pulmonale hyperperfusie, wat forward of backward failure kan veroorzaken. Het verdient daarom aanbeveling vóór de toediening van stikstofmonoxide pulmonale arteriële katheterisatie of een echocardiografisch onderzoek naar de centrale hemodynamiek uit te voeren. Geïnhaleerd stikstofmonoxide dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een complexe hartafwijking, waarbij hoge druk in de arteria pulmonalis belangrijk is om de circulatie in stand te houden.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verstoorde linkerventrikelfunctie en een bij aanvang verhoogde pulmonale capillaire druk omdat deze patiënten verhoogd risico op hartfalen (bijvoorbeeld longoedeem) lopen.

Staken van de behandeling

De INOmax-toediening mag niet plotseling worden gestopt, omdat dit kan leiden tot een verhoging van de pulmonale arteriële druk en/of verslechtering van de bloedoxygenatie (PaO₂). Verslechtering van de oxygenatie en verhoging van de pulmonale arteriële druk kunnen ook optreden bij neonaten die niet lijken te reageren op INOmax. Ontwenning van geïnhaleerde stikstofmonoxide dient voorzichtig te gebeuren. Voor patiënten die naar een ander ziekenhuis worden vervoerd voor aanvullende behandeling en bij wie NO-inhalatie dient te worden voortgezet, dienen regelingen te worden getroffen om continue voorziening van NO-inhalatiegas tijdens het vervoer te garanderen. De arts dient naast het bed toegang te hebben tot een reservesysteem voor de toediening van stikstofmonoxide.

Vorming van methemoglobine

Een groot deel van de stikstofmonoxide voor inhalatie wordt systemisch geabsorbeerd. De eindproducten van stikstofmonoxide die in de systemische circulatie terechtkomen, bestaan voornamelijk uit methemoglobine en nitraat. De methemoglobineconcentratie in het bloed dient te worden bewaakt (zie rubriek 4.2).

Vorming van NO₂

In gasmengsels die stikstofmonoxide en O₂ bevatten, wordt snel NO₂ gevormd. Stikstofmonoxide kan op deze wijze ontsteking en beschadiging van de luchtwegen veroorzaken. De dosis stikstofmonoxide moet worden verminderd als de concentratie van NO₂ boven 0,5 ppm uitstijgt.

Effecten op trombocyten

Uit diermodellen is gebleken dat stikstofmonoxide invloed kan hebben op de hemostase, wat leidt tot een langere bloedingstijd. Gegevens bij volwassenen zijn tegenstrijdig en er heeft geen toename van

het aantal bloedingsproblemen plaatsgevonden bij gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (bijna) voldragen pasgeborenen lijdend aan ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie.

Regelmatige controle van hemostase en bepaling van de bloedingstijd wordt aanbevolen wanneer INOmax langer dan 24 uur wordt toegediend aan patiënten die functionele of kwantitatieve trombocytenafwijkingen hebben, die een lage stollingsfactor hebben of die anticoagulantia krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

Een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen die bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie worden gebruikt, kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden uitgesloten. Het risico bestaat dat NO-donorstoffen, inclusief natriumnitroprusside en nitroglycerine, samen met INOmax een additief effect hebben op het ontstaan van methemoglobinemie. INOmax is veilig toegediend samen met tolazoline, dopamine, dobutamine, steroïden, oppervlakteactieve stoffen en hogefrequentiebeademing.

Gecombineerd gebruik met andere vaatverwijders (bijvoorbeeld sildenafil) is niet uitgebreid bestudeerd. Beschikbare gegevens duiden op additieve effecten op de centrale circulatie, de pulmonale arteriële druk en de rechterventrikelfunctie. Het combineren van geïnhaled stikstofmonoxide en andere vaatverwijders die middels het cGMP- of het cAMP-systeem werken, dient voorzichtig te geschieden.

Er bestaat een verhoogd risico van de vorming van methemoglobine, als gelijktijdig met stikstofmonoxide geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat daardoor de methemoglobinegehalten kunnen toenemen (bijv. alkylnitraten en sulfonamides). Stoffen waarvan bekend is dat ze hogere methemoglobinegehalten veroorzaken, moeten daarom tijdens behandeling met geïnhalede stikstofmonoxide behoedzaam worden gebruikt. Prilocaine kan, ongeacht of dit oraal, parenteraal of lokaal wordt toegediend, methemoglobinemie veroorzaken. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer tegelijk met INOmax prilocainehoudende geneesmiddelen worden toegediend.

In de aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofmonoxide snel geoxideerd tot derivaten die toxisch zijn voor het bronchusepitheel en de alveolair-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de voornaamste stof die ontstaat en kan luchtwegontsteking en -beschadiging veroorzaken. Er zijn eveneens gegevens uit dieronderzoek die duiden op een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties na blootstelling aan lage NO₂-spiegels. Tijdens behandeling met stikstofmonoxide dient het NO₂-gehalte lager dan 0,5 ppm te zijn in het NO- doseringsbereik beneden 20 ppm. Als op welk moment dan ook het NO₂-gehalte uitstijgt boven 1 ppm, moet de NO-dosis onmiddellijk worden verlaagd. Zie rubriek 4.2 voor informatie over het bewaken van NO₂.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van stikstofmonoxide bij zwangere vrouwen. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

Niet bekend is of stikstofmonoxide via de moedermelk wordt uitgescheiden.

INOmax wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Abrupt staken van de toediening van geïnhaleerd stikstofmonoxide kan reboundreacties veroorzaken: afname van de oxygenatie en stijging van de centrale druk en de daaropvolgend daling van de systemische bloeddruk. Een reboundreactie is de vaakst voorkomende bijwerking van het klinisch gebruik van INOmax. Rebound kan zowel vroeg als laat tijdens de behandeling worden gezien.

Bij één klinisch onderzoek (NINOS) kwamen de behandelingsgroepen overeen wat betreft de incidentie en ernst van intracraniale bloedingen, graad IV bloedingen, periventriculaire leukomalacie, herseninfarcten, convulsies waarvoor behandeling met anticonvulsiva nodig was, longbloedingen of maag-darmbloedingen.

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel bevat de bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van INOmax tijdens het CINRGI-onderzoek met 212 pasgeborenen of op basis van postmarketingervaring bij pasgeborenen (<1 maand). De weergegeven frequentie categorieën zijn als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaan	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	-	Methemoglobinemie ^a	-	-	-
Hartaandoeningen	-	-	-	-	-	Bradycardie ^b (na plotseling staken van de behandeling)
Bloedvataandoeningen	-	Hypotensie ^{a,b,d}	-	-	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	-	Atelectase ^a	-	-	-	Hypoxie ^{b,d} Dyspneu ^c Onaangenaam gevoel op de borst ^c Droge keel ^c
Zenuwstelselaandoeningen	-	-	-	-	-	Hoofdpijn ^c Duizeligheid ^c

a: waargenomen tijdens het klinische onderzoek

b: waargenomen tijdens postmarketingervaring

c: waargenomen tijdens postmarketingervaring, ervaren door medisch personeel na accidentele blootstelling

d. Post Marketing Safety Surveillance (PMSS) gegevens, gerelateerd aan acuut staken van het geneesmiddel en/of storingen van het toedieningssysteem. Bij plotseling afbreken van de behandeling met ingeademde stikstofmonoxide zijn snelle rebound reacties zoals versterkte pulmonale vasoconstrictie en hypoxie beschreven, waardoor cardiopulmonale collaps werd bespoedigd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Behandeling met geïnhaleerd stikstofmonoxide kan een verhoogd methemoglobine veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering van INOmax zal zich manifesteren in de vorm van verhogingen van de gehalten van methemoglobine en NO₂. Een verhoogd NO₂-gehalte kan acute longschade veroorzaken. Een verhoogd methemoglobinegehalte verlaagt het zuurstofleveringsvermogen van de circulatie. Bij klinische onderzoeken zijn NO₂-gehalten > 3 ppm of methemoglobinegehalten > 7% behandeld door de dosis INOmax te verlagen of de toediening van INOmax te staken.

Methemoglobinemie die niet verdwijnt na verlaging van het INOmax-gehalte of na stopzetting van de toediening van INOmax, kan worden behandeld met intraveneuze vitamine C, intraveneus methyleenblauw of bloedtransfusie, afhankelijk van de klinische situatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor beademingssystemen, ATC-code: R07AX01.

Stikstofmonoxide is een verbinding die door veel lichaamscellen wordt geproduceerd. Het verslapt de gladde vaatspieren door zich te verbinden met het haeme-deel van guanylaatcyclase in het cytosol, guanylaatcyclase te activeren en de intracellulaire gehalten van cyclische guanosine-3,5-monofosfaat te verhogen, wat resulteert in vasodilatatie. Wanneer stikstofmonoxide wordt geïnhaleerd, veroorzaakt het selectieve pulmonale vasodilatatie.

INOmax schijnt de partiële druk van de arteriële zuurstof (PaO₂) te verhogen door longvaten in de longdelen waar meer gaswisseling plaatsvindt te dilateren, waardoor de pulmonale bloedstroom wordt herverdeeld vanaf longdelen met een lage verhouding tussen gaswisseling en perfusie naar gebieden met normale verhoudingen daartussen.

Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) treedt op als primair ontwikkelingsdefect of als aandoening die secundair is aan andere ziekten zoals meconiumaspiratie, pneumonie, sepsis, hyaliene-membraanziekte, congenitale hernia diaphragmatica (CDH) en pulmonale hypoplasie. In deze situaties is de longvaatweerstand hoog, wat leidt tot hypoxemie secundair aan rechts-links-shunting van bloed via de openstaande ductus arteriosus en foramen ovale. Bij pasgeborenen met PPHN verbetert INOmax de oxygenatie (zoals blijkt uit sterke verhoging van de PaO₂).

De werkzaamheid van INOmax is onderzocht bij pasgeborenen van een voldragen zwangerschap en pasgeborenen van een bijna voldragen zwangerschap met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie als gevolg van allerlei oorzaken.

Tijdens het NINOS-onderzoek zijn 235 pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie gerandomiseerd om 100% O₂ toegediend te krijgen met (n = 114) of zonder (n = 121) stikstofmonoxide, de meesten met een aanvangsdosis van 20 ppm, waarbij ontwenning met lagere doses plaatsvond voorzover mogelijk, met een mediane blootstellingsduur van 40 uur. Het doel van dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek was te bepalen of geïnhaleerde stikstofmonoxide het optreden van overlijden en/of de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen zou verminderen. Bij pasgeborenen die niet volledig reageerden op 20 ppm, werd gekeken hoe ze reageerden op 80 ppm stikstofmonoxide of controlegas. De gecombineerde incidentie van overlijden en/of de noodzaak om extracorporale membraanoxygenatie toe te passen (het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt) liet een significant beter resultaat zien bij de met stikstofmonoxide behandelde groep (46% tegenover 64%, p = 0.006). De gegevens wezen er verder op dat de hogere dosis stikstofmonoxide geen extra baat opleverde. Bij de twee groepen

traden de beschreven bijwerkingen in soortgelijke frequenties van incidentie op. Bij vervolgonderzoeken op een leeftijd van 18-24 maanden waren bij de twee groepen de bevindingen wat betreft geestelijke, motorische, audiologische en neurologische aspecten soortgelijk.

Tijdens het CINRGI-onderzoek zijn 186 pasgeborenen van een voldragen zwangerschap en pasgeborenen van een bijna voldragen zwangerschap met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxie en zonder longhypoplasie gerandomiseerd om hetzij INOmax (n = 97) hetzij stikstofgas (placebo; n = 89) toegediend te krijgen met een aanvangsdosis van 20 ppm, waarbij ontwenning tot 5 ppm plaatsvond in 4 tot 24 uur, met een mediane blootstellingsduur van 44 uur. Het prospectief gedefinieerde primaire eindpunt was de toepassing van extracorporale membraanoxygenatie. In de groep die INOmax kreeg toegediend, hoefde bij significant minder pasgeborenen extracorporale membraanoxygenatie te worden toegepast dan in de controlegroep (31% versus 57%, $p < 0.001$). Bij de met INOmax behandelde groep was de oxygenatie significant verbeterd, gemeten aan de hand van PaO_2 , OI en de alveolair-arteriële gradiënt ($p < 0.001$ voor alle parameters). Van de 97 met INOmax behandelde patiënten, werd bij 2 (2%) de toediening van de onderzoeksmedicatie stopgezet vanwege een methemoglobinegehalte $> 4\%$. Bij de twee onderzochte groepen waren de frequentie en het aantal bijwerkingen soortgelijk.

Bij patiënten die een hartoperatie ondergaan, wordt als gevolg van pulmonale vasoconstrictie vaak een verhoging van de pulmonale arteriële druk gezien. Aangetoond is dat geïnhaled stikstofmonoxide de pulmonale vasculaire weerstand selectief reduceert en de verhoogde pulmonale arteriële druk reduceert. Hierdoor kan de ejectionfracatie van het rechter ventrikel toenemen. Deze effecten leiden op hun beurt tot verbetering van de bloedcirculatie en oxygenatie in de pulmonale circulatie.

In het INOT27-onderzoek werden 795 pretermen baby's (zwangerschapsduur < 29 weken) met hypoxisch respiratoir falen gerandomiseerd tot een dosis INOmax van 5 ppm (n = 395) of stikstof (placebo, n = 400), beginnend binnen de eerste 24 levensuren en gedurende minimaal 7 dagen en maximaal 21 dagen behandeld. De primaire uitkomst van de gecombineerde werkzaamheidseindpunten van overlijden of BPD na een zwangerschapsduur van 36 weken verschilde niet significant tussen de groepen, zelfs niet na correctie voor zwangerschapsduur als covariabele ($p = 0,40$) of geboortegewicht als covariabele ($p = 0,41$). Het totale voorkomen van intraventriculaire hemorrhagie was 114 (28,9%) in de iNO-groep vergeleken met 91 (22,9%) in de controlegroep met neonaten. Het totale aantal overlijdens in week 36 was in de iNO-groep iets hoger (53/395, 13,4 %) dan in de controlegroep (42/397, 10,6 %). Uit het INOT25-onderzoek, waarin de effecten van iNO bij hypoxische pretermen neonaten werd bestudeerd, bleek geen verbetering bij levenden zonder BPD. In dit onderzoek werd echter geen verschil in de incidentie van IVH of overlijden waargenomen. In het BALLR1-onderzoek, waarin eveneens de effecten van iNO bij pretermen neonaten werd geëvalueerd maar waarin iNO na 7 dagen met een dosis van 20 ppm werd gestart, werd een significante toename van levende neonaten zonder BPD na zwangerschapsweek 36 gevonden (121 [45%] versus 95 [35,4%], $p < 0,028$). In dit onderzoek werd niets gevonden dat op toename van bijwerkingen wees.

Stikstofmonoxide reageert chemisch met zuurstof tot stikstofdioxide.

Stikstofmonoxide heeft een ongepaard elektron, wat het molecuul reactief maakt. In biologisch weefsel kan stikstofmonoxide samen met waterstofperoxide (O_2) peroxy-nitriet vormen, een onstabiele verbinding waardoor weefselschade kan optreden door verdere redoxreacties. Bovendien vertoont stikstofmonoxide affiniteit voor metalloproteïnen en het kan ook reageren met SH-groepen in eiwitvormende nitrosylverbindingen. De klinische significantie van de chemische reactiviteit van stikstofmonoxide in weefsel is onbekend. Tijdens onderzoeken is gebleken dat stikstofmonoxide reeds bij een concentratie van 1 ppm in de luchtwegen pulmonaire farmacodynamische effecten vertoont.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met INOmax in alle subgroepen van pediatrie patiënten met pulmonale hypertensie en andere pulmonale hartaandoeningen. (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van stikstofmonoxide is bij volwassenen bestudeerd. Stikstofmonoxide wordt na inhalatie systemisch geabsorbeerd. Het grootste deel ervan gaat door het bed van longcapillairen, waarin het zich verbindt met hemoglobine dat voor 60-100% verzadigd is met zuurstof. Bij deze mate van zuurstofverzadiging verbindt stikstofmonoxide zich voornamelijk met oxyhemoglobine tot methemoglobine en nitraat. Bij een geringe mate van zuurstofverzadiging kan stikstofmonoxide zich verbinden met deoxyhemoglobine, waarbij tijdelijk nitrosylhemoglobine ontstaat, dat na blootstelling aan zuurstof wordt omgezet in stikstofdioxide en methemoglobine. Binnen het pulmonale systeem kan stikstofmonoxide zich verbinden met zuurstof en water tot respectievelijk stikstofdioxide en nitriet, die reageren met oxyhemoglobine waarbij methemoglobine en nitraat ontstaan. De in de systemische circulatie terechtkomende eindproducten van stikstofmonoxide bestaan dus voornamelijk uit methemoglobine en nitraat.

Bij pasgeborenen met ademhalingsinsufficiëntie is de aard van methemoglobine onderzocht als functie van de tijd en het NO-gehalte waaraan het was blootgesteld. De methemoglobinegehalten namen gedurende de eerste 8 uur van blootstelling aan stikstofmonoxide toe. De gemiddelde methemoglobinegehalten bleven bij de placebogroep en bij de 5 ppm- en 20 ppm-INOMax-groepen beneden 1%, maar bereikten ongeveer 5% bij de 80 ppm-INOMax-groep. Methemoglobinegehalten > 7% werden alleen bereikt bij patiënten die 80 ppm INOMax ontvingen; deze vormden 35% van de groep. De gemiddelde tijd waarin bij deze 13 patiënten de methemoglobinegehalten hun hoogste niveau bereikten, was 10 ± 9 (SD) uur (mediaan, 8 uur), maar bij één patiënt kwam het methemoglobinegehalte pas na 40 uur boven 7%.

Nitraat is geïdentificeerd als de voornaamste NO-metabooliet die in de urine wordt uitgescheiden; deze maakt > 70% uit van de geïnhaleerde NO-dosis. Renale klaring van nitraat uit het plasma vindt plaats met snelheden die ongeveer overeenkomen met de snelheid van de glomerulusfiltratie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens niet-klinisch onderzoek werden effecten alleen waargenomen na blootstelling aan hoeveelheden die geacht worden duidelijk hoger te zijn dan de maximale blootstelling aan mensen, hetgeen aangeeft dat deze effecten weinig relevantie hebben voor klinisch gebruik.

Acute toxiciteit is gerelateerd aan anoxie door verhoogde methemoglobinespiegels.

Stikstofmonoxide is in sommige testsystemen genotoxisch. Bij ratten is bij inhalatieblootstelling tot de aanbevolen dosis (20 ppm) gedurende 20 uur per dag gedurende maximaal 2 jaar geen bewijs voor een carcinogeen effect gebleken. Grotere blootstelling is niet onderzocht.

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In aanwezigheid van zuurstof vormt NO snel NO₂ (zie rubriek 4.5).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders binnen in goed geventileerde ruimten of buiten in geventileerde schuren waar ze afgeschermd zijn tegen regen en direct zonlicht.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

Opslag in de ziekenhuisapotheek

De gascilinders moeten worden bewaard in een luchtige, schone en afgesloten ruimte, uitsluitend bestemd voor de opslag van medicinale gassen. In deze opslagruimte moet een afzonderlijke ruimte worden gereserveerd voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op de geneeskundige afdeling

De gascilinder moet worden bewaard op een daartoe uitgeruste plaats met voorzieningen om de gascilinder in de verticale stand te houden.

Vervoer van gascilinders

De gascilinders moeten worden vervoerd met geschikt materieel ter bescherming tegen schokken en vallen.

Bij vervoer van patiënten onder behandeling met INOmax tussen of binnen ziekenhuizen, moet de gascilinder zodanig worden vastgezet dat deze verticaal blijft staan, niet kan vallen en de gastoelevering niet onverhoopt wordt gewijzigd. Let tevens speciaal op bevestiging van de drukregelaar, zodat ongewilde defecten kunnen worden voorkomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met aquamarijne bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor het gebruik/hanteren van INOmax

Wanneer een INOmax-cilinder op het toedieningssysteem wordt aangesloten, moet altijd worden vastgesteld of de concentratie in de cilinder dezelfde is als de concentratie waarvoor het systeem geconfigureerd is.

Om alle mogelijke incidenten te voorkomen, moeten de volgende aanwijzingen in absolute zin worden opgevolgd.

- Materiaal moet voorafgaand aan gebruik op een goede staat worden gecontroleerd
- de gascilinders moeten bij bewaring worden vastgezet, zodat zij niet onverhoopt kunnen vallen
- de afsluiter moet volledig geopend zijn tijdens gebruik maar mag niet met kracht worden geopend
- een defecte afsluiter mag niet worden gebruikt of gerepareerd. Retourneer naar uw leverancier / fabrikant
- een gascilinder waarvan de afsluiter niet is beschermd door een dop of huls, mag niet worden gebruikt
- gebruik een specifieke aansluiting met een schroefdraad van 30 mm en speciaal voor medisch gebruik, die voldoet aan ISO 5145 en een drukregelaar heeft met een drukafgifte ten minste gelijk aan 1.5 keer de werkdruk (155 bar) van de gascilinder
- de drukregelaar moet voorafgaand aan elk gebruik worden gespoeld met een mengsel van stikstof/stikstofmonoxide om te voorkomen dat NO₂ wordt ingeademd
- de drukregelaar mag niet worden aangedraaid met een tang, omdat dit de pakking kan verbrijzelen

Alle apparatuur, inclusief koppelingen, slangen en circuits, die wordt gebruikt voor de toediening van stikstofmonoxide, moet zijn vervaardigd van materiaal dat compatibel is met het gas. Met het oog op corrosie kan het toedieningssysteem in twee zones worden onderverdeeld: 1) van de gascilinderafsluiter tot de bevochtiger (droog gas) en 2) van de bevochtiger naar de uitlaat (vochtig gas dat NO₂ kan bevatten). Uit testen blijkt dat droge NO-mengsels compatibel zijn met de meeste materialen. In aanwezigheid van stikstofdioxide en vocht ontstaat echter een agressieve atmosfeer. Van metalen materialen kan alleen roestvrij staal worden aanbevolen. Polymeren waarvan bekend is dat ze kunnen worden gebruikt in systemen voor toediening van stikstofmonoxide, zijn onder meer polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Butylrubber, polyamide en polyurethaan mogen niet worden gebruikt. Polytrifluorchloorethyleen, hexafluorpropeen-vinylidencopolymeer en polytetrafluorethyleen zijn uitgebreid gebruikt met zuivere stikstofmonoxide en andere corrosieve gassen. Ze werden als zodanig inert beschouwd dat verder testen niet noodzakelijk was.

De installatie van een leidingsysteem voor stikstofmonoxide met een toevoerbatterij van gascilinders, een vast netwerk en eindpunten is verboden.

In het algemeen is het niet nodig overmaat gas weg te vangen; er moet echter rekening worden gehouden met de luchtkwaliteit op de werkplek en spoorconcentraties van NO of NO₂/NO_x mogen de vastgestelde nationale limietwaarden voor beroepsmatige blootstelling niet overschrijden. Accidentele blootstelling aan INOmax bij ziekenhuismedewerkers is in verband gebracht met ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.8).

Cilinders met een standaard ventielhandwiel kunnen niet worden gebruikt met het INOmax DSIR toedieningssysteem.

Instructie voor afvoer van de gascilinder

Als de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/08/2001

Datum van laatste hernieuwing: 01/06/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan introductie van de nieuwe indicatie van het product in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenstemming te bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de uitvoering van het voorlichtingsmateriaal.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat bij de introductie van de nieuwe indicatie het voorlichtingspakket wordt verstrekt aan alle gezondheidszorgverleners van wie te verwachten is dat ze INOmax gebruiken en/of voorschrijven als onderdeel van de behandeling van peri- of postoperatieve pulmonale hypertensie bij volwassen en kinderen in combinatie met hartchirurgie.

Het voorlichtingspakket dient het volgende te bevatten:

- De Samenvatting van de productkenmerken en de Bijsluiter met informatie voor de patiënt betreffende INOmax
- Het voorlichtingsmateriaal voor gezondheidszorgverleners

Het voorlichtingsmateriaal moet informatie over de volgende essentiële elementen omvatten:

- Het risico van reboundeffect en de te nemen voorzorgsmaatregelen bij het beëindigen van de behandeling
- Het risico van abrupt staken van de behandeling met INOmax bij een kritieke storing van het toedieningssysteem en hoe dit te voorkomen
- De bewaking van de methemoglobinespiegel
- De bewaking van NO₂-vorming
- Het mogelijke risico van bloedings- en hemostasestoornissen
- De mogelijke risico's van gebruik in combinatie met andere vaatverwijders die op het cGMP- of het cAMP-systeem inwerken

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Gascilinder van 2 liter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 400 ppm mol/mol inhalatiegas
Stikstofmonoxide.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

400 ppm mol/mol stikstofmonoxide (NO).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiegas

Een gascilinder van 2 liter gevuld bij 155 bar (absoluut) levert 307 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Endotracheopulmonair gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zorg dat de ouder of voogd de indicaties en waarschuwingen in de bijsluiter heeft gelezen en zich daarvan bewust is vóór de toediening van het middel aan zijn/haar zuigeling.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders in goed geventileerde ruimten.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi gebruikte gascilinders niet weg. Alle gascilinders moeten worden teruggebracht naar de leverancier voor verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/194/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Gascilinder van 10 liter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 400 ppm mol/mol inhalatiegas
Stikstofmonoxide.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

400 ppm mol/mol stikstofmonoxide (NO).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiegas

Een gascilinder van 10 liter gevuld bij 155 bar (absoluut) levert 1535 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Endotracheopulmonair gebruik.

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zorg dat de ouder of voogd de indicaties en waarschuwingen in de bijsluiters heeft gelezen en zich daarvan bewust is vóór de toediening van het middel aan zijn/haar zuigeling.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders in goed geventileerde ruimten.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi gebruikte gascilinders niet weg. Alle gascilinders moeten worden teruggebracht naar de leverancier voor verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/194/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Gascilinder van 2 liter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 800 ppm mol/mol inhalatiegas
Stikstofmonoxide.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

800 ppm mol/mol stikstofmonoxide (NO).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiegas

Een gascilinder van 2 liter gevuld bij 155 bar (absoluut) levert 307 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Endotracheopulmonair gebruik.

Voor gebruik de bijsluiters lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zorg dat de ouder of voogd de indicaties en waarschuwingen in de bijsluiters heeft gelezen en zich daarvan bewust is vóór de toediening van het middel aan zijn/haar zuigeling.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders in goed geventileerde ruimten.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi gebruikte gascilinders niet weg. Alle gascilinders moeten worden teruggebracht naar de leverancier voor verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/194/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Gascilinder van 10 liter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INOmax 800 ppm mol/mol inhalatiegas
Stikstofmonoxide.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

800 ppm mol/mol stikstofmonoxide (NO).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiegas

Een gascilinder van 10 liter gevuld bij 155 bar (absoluut) levert 1535 liter gas onder een druk van 1 bar bij 15°C.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Endotracheopulmonair gebruik.

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zorg dat de ouder of voogd de indicaties en waarschuwingen in de bijsluiters heeft gelezen en zich daarvan bewust is vóór de toediening van het middel aan zijn/haar zuigeling.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Alle voorschriften aangaande het hanteren van drukvaten moeten in acht worden genomen.

Bewaar gascilinders in goed geventileerde ruimten.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi gebruikte gascilinders niet weg. Alle gascilinders moeten worden teruggebracht naar de leverancier voor verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/194/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

INOmax 400 ppm mol/mol inhalatiegas Stikstofmonoxide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is INOmax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is INOmax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

INOmax bevat stikstofmonoxide, een gas dat wordt gebruikt voor de behandeling van

- Pasgeboren baby's met onvoldoende functionerende longen gepaard gaande met een hoge bloeddruk in de longen, een aandoening die bekend staat als hypoxische ademhalingsinsufficiëntie. Wanneer dit gasmengsel wordt ingeademd, kan het de bloedstroom door de longen verbeteren. Dit kan bijdragen aan het verhogen van de hoeveelheid zuurstof die het bloed van uw baby bereikt.
- Pasgeboren baby's, baby's, kinderen en tieners van 0 tot 17 jaar, en volwassenen met hoge bloeddruk in de longen, in verband met een hartoperatie. Dit gasmengsel kan de hartfunctie en de bloedstroom door de longen verbeteren, wat kan helpen de hoeveelheid zuurstof te verhogen die het bloed bereikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U (als patiënt) bent of uw kind (als patiënt) is allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U is verteld dat u (als patiënt) of uw kind (als patiënt) een abnormale bloedstroom in het hart heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Geïnhaleerd stikstofmonoxide is niet altijd werkzaam, waardoor voor u of uw baby andere behandelingen kunnen worden overwogen.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters gecontroleerd en de dosis geïnhaleerd stikstofmonoxide moet zo nodig worden verlaagd.

Stikstofmonoxide kan reageren met zuurstof. Daarbij ontstaat stikstofdioxide dat de luchtwegen kan irriteren. De arts van u of uw kind controleert op stikstofdioxide en als het gehalte stijgt, wordt de behandeling met INOmax dienovereenkomstig aangepast (verlaagd).

Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan enig effect op de bloedplaatjes (spelen een rol bij het stollen van het bloed) van u of uw kind hebben, en er moet worden gelet op verschijnselen van bloedingen en/of bloeduitstortingen. Als u verschijnselen bemerkt die op een bloeding kunnen wijzen dan moet u onmiddellijk uw arts inlichten.

Er is geen effect van geïnhaleerd stikstofmonoxide gedocumenteerd bij pasgeboren baby's met een misvorming waarbij het middenrif niet volledig aangelegd is, de zogenaamde 'congenitale hernia diaphragmatica'.

Bij pasgeboren baby's met bijzondere hartafwijkingen, door artsen 'congenitale hartafwijkingen' genoemd, kan geïnhaleerd stikstofmonoxide verslechtering van de bloedsomloop veroorzaken.

Kinderen

INOMax mag niet worden gebruikt bij baby's die voor de 34e zwangerschapsweek zijn geboren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

De arts beslist wanneer u of uw kind met INOMax en met andere geneesmiddelen moet worden behandeld, en zal hier tijdens de behandeling zorgvuldig toezicht op houden.

Gebruikt u (als patiënt) of uw kind (als patiënt) naast INOMax nog andere geneesmiddelen, of heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Sommige geneesmiddelen kunnen het vermogen van het bloed om zuurstof te transporteren beïnvloeden. Dit zijn onder meer prilocaïne (een middel voor plaatselijke verdoving dat gebruikt wordt voor pijnverlichting bij kleine pijnlijke ingrepen, bijvoorbeeld hechten, en kleine chirurgische of diagnostische procedures) of glyceryltrinitraat (voor behandeling van pijn op de borst). Uw arts zorgt ervoor dat gecontroleerd wordt of het bloed genoeg zuurstof kan vervoeren wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

INOMax wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Niet van toepassing

INOMax bevat stikstof

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts beslist wat de juiste dosis INOMax is en dient INOMax toe aan de longen van u of uw kind via een systeem dat is ontworpen voor het toedienen van dit gas. Dit toedieningssysteem zorgt ervoor dat de juiste hoeveelheid stikstofmonoxide wordt toegediend door INOMax direct voordat u het krijgt te verdunnen met een mengsel van zuurstof en lucht.

Voor de veiligheid van u of uw kind zijn de systemen voor toediening van INOMax uitgerust met apparaten die constant meten hoeveel stikstofmonoxide, zuurstof en stikstofdioxide (een gas dat ontstaat wanneer stikstofmonoxide en zuurstof worden gemengd) aan de longen worden toegediend.

Uw arts beslist hoe lang u of uw kind met INOMax moet worden behandeld.

INOMax wordt toegediend in doses van 10 tot 20 ppm (deeltjes per miljoen) (de maximale dosis bij kinderen is 20 ppm, bij volwassenen 40 ppm) van het gas dat u of uw kind inhaleert. De laagste werkzame dosis wordt opgezocht. Pasgeboren baby's met longfalen in verband met hoge bloeddruk in de longen moeten gewoonlijk ongeveer 4 dagen worden behandeld. Bij kinderen en volwassenen met hoge bloeddruk in de longen in verband met een hartoperatie wordt INOMax gewoonlijk 24 tot 48 uur gegeven. Behandeling met INOMax kan echter langer duren.

Heeft u of heeft uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Te veel geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters gecontroleerd en zo nodig wordt de dosis INOMax verlaagd. Daarnaast kan worden overwogen geneesmiddelen (bijvoorbeeld vitamine C of methyleenblauw), of in laatste instantie een bloedtransfusie, te geven ter verbetering van het vermogen om zuurstof te transporteren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met INOMax mag niet abrupt worden gestopt. Bekend is dat, als de behandeling met INOMax plotseling wordt gestaakt zonder dat de dosis eerst wordt verlaagd, lage bloeddruk of als weerslag verhoogde bloeddruk in de longen kan ontstaan.

Aan het eind van de behandeling wordt de hoeveelheid INOMax die aan u of uw baby wordt gegeven langzaam door de arts verlaagd, zodat de bloedsomloop in de longen gelegenheid krijgt om zich aan te passen aan zuurstof en lucht zonder INOMax. Daardoor kan het een dag of twee duren voordat u of uw baby geen INOMax meer krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De arts onderzoekt u of uw kind nauwkeurig op alle bijwerkingen.

Bijwerkingen die zeer vaak (*bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*) in verband met behandeling met INOMax worden gezien, zijn:

- een laag aantal bloedplaatjes.

Bijwerkingen die vaak (*bij meer dan 1 op de 100 gebruikers*) in verband met behandeling met INOMax worden gezien, zijn:

- lage bloeddruk, luchtloze of ingeklapte longen.

Bijwerkingen die soms (*bij minder dan 1 op de 100 maar meer dan 1 op de 1000 personen*) worden gezien, zijn:

- toename van de hoeveelheid methemoglobine, waardoor het vermogen om zuurstof te vervoeren afneemt.

Bijwerkingen die kunnen optreden maar waarvan niet bekend is hoe vaak dat gebeurt (*de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*), zijn:

- bradycardie (lage hartslagfrequentie) of te weinig zuurstof in het bloed (zuurstofdesaturatie/hypoxemie) als weerslag na het plotseling staken van de behandeling;
- hoofdpijn, duizeligheid, droge keel of kortademigheid na blootstelling aan omgevingslucht waar per ongeluk stikstofmonoxide in terecht gekomen is (bijvoorbeeld door lekkage uit apparatuur of de cilinder).

U moet direct het personeel inlichten als u hoofdpijn krijgt terwijl u in de buurt van uw kind bent dat INOmax krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Behandeling met INOmax mag uitsluitend worden uitgevoerd en afgehandeld door ziekenhuispersoneel.

- INOmax-cilinders moeten vastgezet worden bewaard om te voorkomen dat ze vallen mogelijk letsel veroorzaken.
- INOmax mag uitsluitend worden gebruikt en toegediend door personeel dat speciaal opgeleid is in gebruik en hantering van INOmax.

Alle voorschriften over de omgang met gascilinders onder druk moeten worden opgevolgd. De specialisten van het ziekenhuis houden toezicht op de opslag ervan. Gascilinders moeten worden opgeslagen in goed-geventileerde ruimten of in geventileerde schuren waar ze worden beschermd tegen regen en direct zonlicht.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

Opslag in de ziekenhuisapothek

De gascilinders moeten worden bewaard in een luchtige, schone en afgesloten ruimte, uitsluitend bestemd voor de opslag van medicinale gassen. In deze opslagruimte moet een afzonderlijke ruimte worden gereserveerd voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op de geneeskundige afdeling

De gascilinder moet worden bewaard op een daartoe uitgeruste plaats met voorzieningen om de cilinder in de verticale stand te houden.

Als de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is stikstofmonoxide 400 ppm mol/mol.

Een gascilinder van 2 liter gevuld bij 155 bar absoluut levert 307 liter gas onder 1 bar druk bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld bij 155 bar absoluut levert 1535 liter gas onder 1 bar druk bij 15°C.

De andere stof in dit middel is stikstof.

Hoe ziet INOmax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Inhalatiegas.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

INOmax is verkrijgbaar in aluminium gascilinders van 2 liter en 10 liter.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "AGA"
Didlaukio g. 69
LT-08300, Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija@lt.aga.com

България

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Linde Healthcare AGA A/S
Vermlandsgade 55
DK-2300 Copenhagen S
Tlf: + 45 70 104 103
Healthcare@dk.agacom

Deutschland

Linde Gas Therapeutics GmbH
Mittenheimer Straße 62
85764 Oberschleißheim
Tel: +49 89 37000-0
medizinische.gase@de.linde-gas.com

Eesti

AS Eesti AGA
Pärnu mnt. 141
EE - 11314 Tallinn
Tel: +372 650 4500
aga@aga.ee

Ελλάδα

ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
GR-19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: 0030 211-1045500-510
healthcare@gr.linde-gas.com

España

Abelló Linde, S.A.
C/ Bailén 105
E-08009 (Barcelona)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
hospitalcare@es.linde-gas.com

France

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

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H-1097 Budapest
Tel.: +361 347 4843
healthcare@hu.linde-gas.com

Malta

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

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

AGA AS, Linde Healthcare
Postboks 13 Nydalen
N-0409 Oslo
Tlf. +47 23177200
healthcare@no.agacom

Österreich

Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
A-1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
Fax: +43(0)50.4273-2260
healthcare@at.linde-gas.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
healthcare@pl.linde-gas.com

Portugal

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

Hrvatska

Linde plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac
Croatia
Tel. +385 47 609 200
tg.info@hr.linde-gas.com

Ireland

INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research
Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

Linde Healthcare
Breiðhöfða 11
IS-110 Reykjavík
Sími: + 354 577 3030
healthcare@is.aga.com

Italia

LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
I-20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731/800 985 597

Κύπρος

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. 77772828 ή +357-22482330
info@cy.linde-gas.com

Latvija

AGA SIA,
Katrīnas St 5
Rīga, LV-1045
Tel: +371 80005005
aga.ksc@lv.aga.com

România

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

Slovenija

Linde plin d.o.o., Celje
Bukovžlak 65/b
SI-3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@si.linde-gas.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy AGA Ab, Linde Healthcare
Itsehallintokuja 6
FIN-02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
httilaus@fi.aga.com

Sverige

AGA Gas AB, Linde Healthcare
SE-181 81 Lidingö
Tel: + 46 8 7311800/020 790 151
healthcare@se.aga.com

United Kingdom

INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research
Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

INOmax 800 ppm mol/mol inhalatiegas Stikstofmonoxide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in de bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is INOmax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is INOmax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

INOmax bevat stikstofmonoxide, een gas dat wordt gebruikt voor de behandeling van

- Pasgeboren baby's met onvoldoende functionerende longen gepaard gaande met een hoge bloeddruk in de longen, een aandoening die bekend staat als hypoxische ademhalingsinsufficiëntie. Wanneer dit gasmengsel wordt ingeademd, kan het de bloedstroom door de longen verbeteren. Dit kan bijdragen aan het verhogen van de hoeveelheid zuurstof die het bloed van uw baby bereikt.
- Pasgeboren baby's, baby's, kinderen en tieners van 0 tot 17 jaar, en volwassenen met hoge bloeddruk in de longen, in verband met een hartoperatie. Dit gasmengsel kan de hartfunctie en de bloedstroom door de longen verbeteren, wat kan helpen de hoeveelheid zuurstof te verhogen die het bloed bereikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U (als patiënt) bent of uw kind (als patiënt) is allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U is verteld dat u (als patiënt) of uw kind (als patiënt) een abnormale bloedstroom in het hart heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Geïnhaleerd stikstofmonoxide is niet altijd werkzaam, waardoor voor u of uw baby andere behandelingen kunnen worden overwogen.

Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters gecontroleerd en de dosis geïnhaleerd stikstofmonoxide moet zo nodig worden verlaagd.

Stikstofmonoxide kan reageren met zuurstof. Daarbij ontstaat stikstofdioxide dat de luchtwegen kan irriteren. De arts van u of uw kind controleert op stikstofdioxide en als het gehalte stijgt, wordt de behandeling met INOmax dienovereenkomstig aangepast (verlaagd).

Geïnhaleerd stikstofmonoxide kan enig effect op de bloedplaatjes (spelen een rol bij het stollen van het bloed) van u of uw kind hebben, en er moet worden gelet op verschijnselen van bloedingen en/of bloeduitstorting. Als u verschijnselen bemerkt die op een bloeding kunnen wijzen dan moet u onmiddellijk uw arts inlichten.

Er is geen effect van geïnhaleerd stikstofmonoxide gedocumenteerd bij pasgeboren baby's met een misvorming waarbij het middenrif niet volledig aangelegd is, de zogenaamde 'congenitale hernia diaphragmatica'.

Bij pasgeboren baby's met bijzondere hartafwijkingen, door artsen 'congenitale hartafwijkingen' genoemd, kan geïnhaleerd stikstofmonoxide verslechtering van de bloedsomloop veroorzaken.

Kinderen

INOMax mag niet worden gebruikt bij baby's die voor de 34e zwangerschapsweek zijn geboren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

De arts beslist wanneer u of uw kind met INOMax en met andere geneesmiddelen moet worden behandeld, en zal hier tijdens de behandeling zorgvuldig toezicht op houden.

Gebruikt u (als patiënt) of uw kind (als patiënt) naast INOMax nog andere geneesmiddelen, of heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Sommige geneesmiddelen kunnen het vermogen van het bloed om zuurstof te transporteren beïnvloeden. Dit zijn onder meer prilocaïne (een middel voor plaatselijke verdoving dat gebruikt wordt voor pijnverlichting bij kleine pijnlijke ingrepen, bijvoorbeeld hechten, en kleine chirurgische of diagnostische procedures) of glyceryltrinitraat (voor behandeling van pijn op de borst). Uw arts zorgt ervoor dat gecontroleerd wordt of het bloed genoeg zuurstof kan vervoeren wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

INOMax wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Niet van toepassing

INOMax bevat stikstof

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts beslist wat de juiste dosis INOMax is en dient INOMax toe aan de longen van u of uw kind via een systeem dat is ontworpen voor het toedienen van dit gas. Dit toedieningssysteem zorgt ervoor dat de juiste hoeveelheid stikstofmonoxide wordt toegediend door INOMax direct voordat u het krijgt te verdunnen met een mengsel van zuurstof en lucht.

Voor de veiligheid van u of uw kind zijn de systemen voor toediening van INOMax uitgerust met apparaten die constant meten hoeveel stikstofmonoxide, zuurstof en stikstofdioxide (een gas dat ontstaat wanneer stikstofmonoxide en zuurstof worden gemengd) aan de longen worden toegediend.

Uw arts beslist hoe lang u of uw kind met INOMax moet worden behandeld.

INOmax wordt toegediend in doses van 10 tot 20 ppm (deeltjes per miljoen) (de maximale dosis bij kinderen is 20 ppm, bij volwassenen 40 ppm) van het gas dat u of uw kind inhaleert. De laagste werkzame dosis wordt opgezocht. Pasgeboren baby's met longfalen in verband met hoge bloeddruk in de longen moeten gewoonlijk ongeveer 4 dagen worden behandeld. Bij kinderen en volwassenen met hoge bloeddruk in de longen in verband met een hartoperatie wordt INOmax gewoonlijk 24 tot 48 uur gegeven. Behandeling met INOmax kan echter langer duren.

Heeft u of heeft uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Te veel geïnhaleerd stikstofmonoxide kan van invloed zijn op het vermogen van het bloed om zuurstof te vervoeren. Dit wordt met bloedmonsters gecontroleerd en zo nodig wordt de dosis INOmax verlaagd. Daarnaast kan worden overwogen geneesmiddelen (bijvoorbeeld vitamine C of methyleenblauw), of in laatste instantie een bloedtransfusie, te geven ter verbetering van het vermogen om zuurstof te transporteren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met INOmax mag niet abrupt worden gestopt. Bekend is dat, als de behandeling met INOmax plotseling wordt gestaakt zonder dat de dosis eerst wordt verlaagd, lage bloeddruk of als weerslag verhoogde bloeddruk in de longen kan ontstaan.

Aan het eind van de behandeling wordt de hoeveelheid INOmax die aan u of uw baby wordt gegeven langzaam door de arts verlaagd, zodat de bloedsomloop in de longen gelegenheid krijgt om zich aan te passen aan zuurstof en lucht zonder INOmax. Daardoor kan het een dag of twee duren voordat u of uw baby geen INOmax meer krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De arts onderzoekt u of uw kind nauwkeurig op alle bijwerkingen.

Bijwerkingen die zeer vaak (*bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*) in verband met behandeling met INOmax worden gezien, zijn:

- een laag aantal bloedplaatjes.

Bijwerkingen die vaak (*bij meer dan 1 op de 100 gebruikers*) in verband met behandeling met INOmax worden gezien, zijn:

- lage bloeddruk, luchtloze of ingeclapte longen.

Bijwerkingen die soms (*bij minder dan 1 op de 100 gebruikers en meer dan 1 op de 1000 gebruikers*) worden gezien, zijn:

- toename van de hoeveelheid methemoglobine, waardoor het vermogen om zuurstof te vervoeren afneemt.

Bijwerkingen die kunnen optreden maar waarvan niet bekend is hoe vaak dat gebeurt (*de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*), zijn:

- bradycardie (lage hartslagfrequentie) of te weinig zuurstof in het bloed (zuurstofdesaturatie/hypoxemie) als weerslag na het plotseling staken van de behandeling;
- hoofdpijn, duizeligheid, droge keel of kortademigheid na blootstelling aan omgevingslucht waar per ongeluk stikstofmonoxide in terecht gekomen is (bijvoorbeeld door lekkage uit apparatuur of de cilinder).

U moet direct het personeel inlichten als u hoofdpijn krijgt terwijl u in de buurt van uw kind bent dat INOmax krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan, U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Behandeling met INOmax mag uitsluitend worden uitgevoerd en afgehandeld door ziekenhuispersoneel.

- INOmax-cilinders moeten vastgezet worden bewaard om te voorkomen dat ze vallen mogelijk letsel veroorzaken.
- INOmax mag uitsluitend worden gebruikt en toegediend door personeel dat speciaal opgeleid is in gebruik en hantering van INOmax.

Alle voorschriften over de omgang met gascilinders onder druk moeten worden opgevolgd. De specialisten van het ziekenhuis houden toezicht op de opslag ervan. Gascilinders moeten worden opgeslagen in goed-geventileerde ruimten of in geventileerde schuren waar ze worden beschermd tegen regen en direct zonlicht.

Bescherm de gascilinders tegen schokken, vallen, oxiderende en ontvlambare materialen, warmte- of ontbrandingsbronnen en vocht.

Opslag in de ziekenhuisapotheek

De gascilinders moeten worden bewaard in een luchtige, schone en afgesloten ruimte, uitsluitend bestemd voor de opslag van medicinale gassen. In deze opslagruimte moet een afzonderlijke ruimte worden gereserveerd voor de opslag van gascilinders met stikstofmonoxide.

Opslag op de geneeskundige afdeling

De gascilinder moet worden bewaard op een daartoe uitgeruste plaats met voorzieningen om de cilinder in de verticale stand te houden.

Als de gascilinder leeg is, mag deze niet worden weggegooid. Lege gascilinders worden door de leverancier opgehaald

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is stikstofmonoxide 800 ppm mol/mol.

Een gascilinder van 2 liter gevuld bij 155 bar absoluut levert 307 liter gas onder 1 bar druk bij 15°C.

Een gascilinder van 10 liter gevuld bij 155 bar absoluut levert 1535 liter gas onder 1 bar druk bij 15°C.

De andere stof in dit middel is stikstof.

Hoe ziet INOmax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Inhalatiegas.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 2 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een standaard ventielhandwiel.

Een aluminium gascilinder van 10 liter (herkenbaar aan de witte kleur, met zeegroene bovenkant) gevuld onder een druk van 155 bar, voorzien van een roestvrijstalen, positieve restdrukklep met specifieke uitgangskoppeling en een INOmeter met een standaard ventielhandwiel.

INOmax is verkrijgbaar in aluminium gascilinders van 2 liter en 10 liter.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Zweden

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "AGA"
Didlaukio g. 69
LT-08300, Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija@lt.aga.com

България

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Linde Healthcare AGA A/S
Vermlandsgade 55
DK-2300 Copenhagen S
Tlf: + 45 70 104 103
Healthcare@dk.aga.com

Deutschland

Linde Gas Therapeutics GmbH
Mittenheimer Straße 62
85764 Oberschleißheim
Tel: +49 89 37000-0
medizinische.gase@de.linde-gas.com

Eesti

AS Eesti AGA
Pärnu mnt. 141
EE - 11314 Tallinn
Tel: +372 650 4500
aga@aga.ee

Ελλάδα

ΛINTE ΕΛΛΑΣ ΜΟΝ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
GR-19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: 0030 211-1045500-510
healthcare@gr.linde-gas.com

España

Abelló Linde, S.A.
C/ Bailén 105
E-08009 (Barcelona)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
hospitalcare@es.linde-gas.com

France

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

Magyarország

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H-1097 Budapest
Tel.: +361 347 4843
healthcare@hu.linde-gas.com

Malta

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

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

AGA AS, Linde Healthcare
Postboks 13 Nydalen
N-0409 Oslo
Tlf. +47 23177200
healthcare@no.aga.com

Österreich

Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modcenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
A-1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
Fax: +43(0)50.4273-2260
healthcare@at.linde-gas.com

Polska

Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
ul. prof. Michała Życzkowskiego 17
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
healthcare@pl.linde-gas.com

Portugal

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

Hrvatska

Linde plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac
Croatia
Tel. +385 47 609 200
tg.info@hr.linde-gas.com

Ireland

INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research
Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland

Linde Healthcare
Breiðhöfða 11
IS-110 Reykjavik
Sími: + 354 577 3030
healthcare@is.aga.com

Italia

LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
I-20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731/800 985 597

Κύπρος

Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. 77772828 ή +357-22482330
info@cy.linde-gas.com

Latvija

AGA SIA,
Katrīnas St 5
Rīga, LV-1045
Tel: +371 80005005
aga.ksc@lv.aga.com

România

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

Slovenija

Linde plin d.o.o., Celje
Bukovžlak 65/b
SI-3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@si.linde-gas.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy AGA Ab, Linde Healthcare
Itsehallintokuja 6
FIN-02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
httilaus@fi.aga.com

Sverige

AGA Gas AB, Linde Healthcare
SE-181 81 Lidingö
Tel: + 46 8 7311800/020 790 151
healthcare@se.aga.com

United Kingdom

INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research
Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).