

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INOmax 400 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Typpioksidia (NO) 400 ppm mol/mol.

2 litran kaasupullo, jonka täyttöpaine on 155 baaria. Kaasupullosta saadaan 307 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullo, jonka täyttöpaine on 155 baaria. Kaasupullosta saadaan 1535 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

INOmax-kaasuseosta käytetään yhdessä ventilaattorin ja muiden vaikuttavien aineiden kanssa

- hoitamaan sikiöiältään  $\geq 34$ -viikkoisia vastasyntyneitä, joilla on hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ja siihen liittyviä kliinisiä tai ekokardiografisia todisteita pulmonaalihypertensiosta. INOmax parantaa hapetusta ja vähentää veren kehonulkoisen membraanihapetuksen (ECMO) tarvetta.
- osana peri- ja postoperatiivisen pulmonaalihypertension hoitoa aikuisille sekä vastasyntyneille, vauvoille, lapsille ja nuorille (ikä 0–17 vuotta) sydänkirurgian yhteydessä alentamaan selektiivisesti keuhkovaltimopainetta ja parantamaan oikean kammion toimintaa ja hapetusta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua vastasyntyneiden tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa vastasyntyneiden hoitoyksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. INOmaxia saa antaa vain vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

INOmaxia tulee antaa hengityskoneessa oleville vastasyntyneille, joiden odotetaan tarvitsevan tehohoitoa  $> 24$  tuntia. INOmaxia tulee antaa vasta, kun hengityksen tukihoido on optimoitu. Tähän kuuluu kertahengitystilavuuden/paineiden sekä keuhkojen toiminnan optimointi (surfaktantti, korkeataajuisventilaatio/HFV ja jaksottainen positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP)).

#### Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua sydän- ja rintaelinkirurgian anestesiaan ja tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa sydän- ja rintaelinkirurgian yksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. INOmaxia saa antaa vain anestesiaan tai tehohoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

## Annostus

### Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Suurin suositeltava INOmax-annos on 20 ppm ja tätä annosmäärää ei tule ylittää. Keskeisissä kliinisissä kokeissa alkuannos oli 20 ppm. Mahdollisimman nopeasti, 4–24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta, annos lasketaan potilaan 5 ppm:ään, mikäli hapetus tämän sallii. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on ylläpidettävä 5 ppm:ssä, kunnes vastasyntyneen hapetuksessa tapahtuu parantumista siten, että  $\text{FiO}_2$  (sisäänhengitysilman  $\text{O}_2$ -fraktio) on  $< 0,60$ .

Hoitoa jatketaan enintään 96 tuntia tai kunnes hapen desaturaatio on korjattu ja vastasyntynyt voidaan vieroittaa INOmax-hoidosta. Hoidon kesto vaihtelee, mutta yleensä se on alle neljä vuorokautta. Jos vaste typpioksidi-inhalaatiohoitoon on riittämätön, ks. kohta 4.4.

### Vieroitus

Vieroitusta INOmax-hoidosta tulee yrittää, kun ventilaattorilla annettavaa hengitystukea on huomattavasti vähennetty tai 96 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun typpioksidi-inhalaatiohoito päätetään lopettaa, 1 ppm:n annosta on annettava puolesta tunnista tuntiin. Jos hapetuksessa ei tapahdu muutosta 1 ppm annoksella,  $\text{FiO}_2$  on lisättävä 10 %, INOmaxin antaminen lopetettava ja vastasyntyntä tarkkailtava huolellisesti hypoksemian oireiden varalta. Jos hapetus huononee  $> 20 \%$ , INOmax-hoito on aloitettava uudelleen 5 ppm:n annoksella. INOmax-hoidon lopettamista harkitaan uudelleen 12–24 tunnin kuluttua. Lapset, joita ei voida vieroittaa INOmax-hoidosta 4 päivän kuluessa, tulee tutkia huolellisesti muiden sairauksien varalta.

### Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

INOmaxia tulee käyttää vain, kun konservatiivinen tukihoido on optimoitu. Kliinisissä kokeissa INOmaxia on annettu muiden vakiokäytännön mukaisten hoito-ohjelmien lisäksi perioperatiivisessa ympäristössä. Näitä ovat esimerkiksi inotrooppiset ja vasoaktiiviset lääkevalmisteet. INOmaxia käytettäessä on valvottava tarkasti hemodynamiikkaa ja hapetusta.

### Vastasyntyneet, vauvat, lapset ja nuoret, ikä 0–17-vuotta:

Typpioksidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 10 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan nostaa enintään annokseen 20 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annos on laskettava 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Kliinistä tietoa, joka tukee ehdotettua annosta 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä, on vain vähän.

### Aikuiset

Typpioksidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 20 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan suurentaa enintään annokseen 40 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annosta on pienennettävä 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Sisäänhengitetty typpioksidi vaikuttaa nopeasti. Keuhkovaltimopaine laskee ja hapetus paranee 5–20 minuutin kuluessa. Jos annoksen vaste ei ole riittävä, annosta voidaan titrata, kun vähintään 10 minuuttia on kulunut.

Hoidon keskeyttämistä on syytä harkita, jos myönteisiä fysiologisia vaikutuksia ei ilmene 30 minuutin hoitokokeilun jälkeen.

Hoito voidaan aloittaa perioperatiivisen toiminnan missä tahansa vaiheessa valtimopaineen laskemiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa hoito aloitettiin usein ennen erottamista CPB:stä. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on annettu enintään 7 päivän jakson ajan perioperatiivisessa ympäristössä, mutta tavalliset hoitoajat ovat 24–48 tuntia.

### Vieroitus

Vieroitusta INOmax-hoidosta tulee yrittää heti, kun hemodynamiikka on vakiintunut ventilaattorista ja

inotrooppisesta tuesta vieroitettaessa. Typpioksidi-inhalaatiohoito on lopetettava vaiheittain. Annosta on pienennettävä vähitellen 1 ppm:n annokseen 30 minuutissa tarkkaillen huolellisesti systeemistä painetta ja keskuspainetta, minkä jälkeen hoito on lopetettava. Vieroitusta tulee yrittää vähintään 12 tunnin välein, kun potilaan tila on vakaa pienellä INOmax-annoksella.

Liian nopea vieroitus typpioksidi-inhalaatiohoidosta voi johtaa keuhkovaltimopaineen rebound-tyyppiseen nousuun ja siitä seuraavaan verenkierron epävakauteen.

INOmaxin turvallisuutta ja hyötyä sikiöiältään alle 34 viikon ikäisille keskosille ei ole vielä osoitettu. Käytettävissä olevat tiedot on annettu kohdassa 5.1, mutta suosituksia tai annostusohjeita ei voida antaa.

#### Antotapa

Hengitysteihin.

Potilaalle annetaan happi/ilmaseoksella laimennettua typpioksidia mekaanisen ventilaattorin kautta, jossa on hyväksytty (CE-merkinnällä varustettu) typpioksidin annostelujärjestelmä. Varmista ennen hoidon aloittamista asennuksen yhteydessä, että laitteen asetukset ovat yhdenmukaiset kaasupullon kaasukonsentraation kanssa.

Annostelujärjestelmän on annosteltava jatkuva ja tasainen INOmax-inhalaatiokonsentraatio ventilaattorista huolimatta. Vastasyntyneille tarkoitetulla jatkuvan virtauksen ventilaattorilla tämä saatetaan saavuttaa infusoimalla matala INOmax-virtaus ventilaattorin sisäänhengityskanavaan. Vastasyntyneille annettavaan intermittoivaan ventilaatioon saattaa liittyä korkeita typpioksidikonsentraatiohuippuja. Typpioksidin antojärjestelmän tulisi olla soveltuva intermittoivaan ventilaatioon, jotta liian korkeilta typpioksidikonsentraatiohuipuilta vältyttäisiin.

Sisäänhengitettyä INOmax-konsentraatiota on seurattava jatkuvalla mittauksella sisäänhengityskanavasta potilaan läheltä. Myös typpidioksidi (NO<sub>2</sub>) -konsentraatio ja FiO<sub>2</sub> on mitattava samasta kohdasta kalibroidun ja hyväksytyt (CE-merkinnällä varustetun) valvontalaitteen avulla. Potilaan turvallisuuden varmistamiseksi sopivat hälytysrajat on asetettava INOmax- (± 2 ppm määrätystä annoksesta), NO<sub>2</sub>- (1 ppm) ja FiO<sub>2</sub> (± 0,05) -kaasuille. INOmax-kaasupullon painemittarin on oltava näkyvissä ja varapulloja oltava käytettävissä, jotta kaasupullo voidaan vaihtaa hyvissä ajoin hoitovasteen vaarantumatta. INOmax-hoitoa on voitava antaa myös käsiventilointina, esim. imu-, potilaskuljetus- ja elvytystilanteissa.

Järjestelmän joutuessa epäkuuntoon tai sähkökatkoksen aikana käytössä tulee olla paristokäyttöinen virtalähde ja varalla oleva typpioksidin annostelujärjestelmä. Valvontalaitteen on käytettävä eri virtalähdettä kuin antojärjestelmän.

Työsuojelua koskevan lainsäädännön määrittämä ylin typpioksidin altistusraja (keskialtistus) hoitohenkilöstölle on 25 ppm 8 tunnin ajan (30 mg/m<sup>3</sup>) useimmissa maissa ja vastaava NO<sub>2</sub>-raja on 2-3 ppm (4–6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Käyttökoulutus*

Sairaalahenkilökunnan koulutuksen tulee kattaa seuraavat tärkeimmät kohdat.

Oikea asennus ja liitännät

- liitännät kaasupullon ja ventilaattorin potilashengitysjärjestelmään

Käyttö

- tarkistuslista ennen käyttöä suoritettaville toimenpiteille (sarja toimenpiteitä, jotka on suoritettava ennen potilaan liittämistä järjestelmään sen varmistamiseksi, että NO<sub>2</sub> on poistettu järjestelmästä)
- oikean typpioksidipitoisuuden annostelun asettaminen
- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden ylä- ja alahälytysrajojen asettaminen

- käsikäyttöisen vara-annostelujärjestelmän käyttö
- oikeat toimenpiteet kaasupullojen vaihtamiseksi ja järjestelmän puhdistamiseksi
- hälytyshäiriöiden vianetsintä
- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden kalibraatio
- kerran kuukaudessa suoritettavat annostelulaitteen tarkastustoimenpiteet

#### *Methemoglobiinin (MetHb) muodostumisen tarkkailu*

Vastasyntyneiden ja pikkulasten elimistössä MetHb-reduktaasin aktiivisuus on pienempi kuin aikuisissa. Methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa INOmax-hoidon aloittamisesta sellaisella analyysilaitteella, joka luotettavasti erottaa toisistaan fetaalihemoglobiinin ja methemoglobiinin. Jos MetHb on > 2,5 %, INOmax-annosta on vähennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista on harkittava. Vaikka methemoglobiinitaso ei tavallisesti kasva merkittävästi, jos lähtötaso on matala, methemoglobiinitasot on hyvä mitata päivän, kahden välein.

Aikuisen potilaan sydänleikkauksessa methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa INOmax-hoidon aloittamisesta. Jos methemoglobiinifraktio nousee tasolle, joka voi vaarantaa riittävän hapensaannin, INOmax-annosta on pienennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista voidaan harkita.

#### *Typpiidioksidin (NO<sub>2</sub>) muodostumisen tarkkailu*

Välittömästi ennen potilaan liittämistä järjestelmään NO<sub>2</sub> tulee poistaa järjestelmästä. NO<sub>2</sub>-konsentraatio on pidettävä mahdollisimman pienenä ja aina < 0,5 ppm. Jos NO<sub>2</sub> on > 0,5 ppm, annostelujärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava, NO<sub>2</sub>-analysaattori on kalibroitava uudelleen ja INOmax- ja/tai FiO<sub>2</sub>-määriä vähennettävä mahdollisuuksien mukaan. Jos INOmax-konsentraatio muuttuu yllättäen, annostelujärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava ja analysaattori kalibroitava uudelleen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vastasyntyneet, jotka ovat riippuvaisia veren oikovirtauksesta oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan sydänpuoliskoon tai merkittävästä oikoverenvirtauksesta vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan sydänpuoliskoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Riittämätön vaste

Jos kliininen vaste näyttää olevan riittämätön 4–6 tunnin kuluttua INOmax-hoidon aloittamisesta, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon.

Jos potilas siirretään toiseen sairaalaan, typpioksidin tulee olla käytettävissä kuljetuksen aikana, jotta estetään potilaan tilan heikkeneminen äkillisen INOmax-hoidon keskeyttämisen seurauksena. Jos potilaan tila ei parane tai se huononee, toimenpiteitä potilaan hengissä pitämiseksi, kuten veren kehonulkoista hapetusta (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO), jos käytettävissä, tulee harkita paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Erityiset potilasryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu sisäänhengitetyn typpioksidin käytön tehokkuutta potilaille, joilla on synnynäinen palleatyrä.

Typpioksidi-inhalaatiohoito voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa, jos potilaan veri kulkee oikovirtauksena vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan. Tämä johtuu typpioksidi-inhalaation aiheuttamasta ei-toivotusta keuhkojen verisuonten laajenemisesta, mikä johtaa potilaalla jo olevan pulmonaalisen hyperperfuusion lisääntymiseen entisestään ja aiheuttaa potentiaalisesti taaksepäin tai eteenpäin suuntautuvan vajaatoiminnan (forward or backward failure). Siksi ennen typpioksidin antamista on suositeltavaa tehdä keuhkovaltimon katetrisaatio tai keskushemodynaamiikan

ekokardiografinen tutkimus. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen kompleksista sydänviasta kärsivien potilaiden hoitoon, koska keuhkovaltimon korkea paine on heille tärkeää verenkierron ylläpitämiseksi.

Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen myös silloin, kun potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt ja peruskeuhkokapillaaripaine on koholla, sillä nämä tekijät voivat lisätä sydämen vajaatoiminnan (esim. keuhkoödeema) riskiä.

#### Hoidon lopettaminen

INOMax-antoa ei saa lopettaa äkillisesti, koska se voi johtaa keuhkovaltimopaineen nousuun ja/tai veren hapetuksen ( $\text{PaO}_2$ ) heikkenemiseen. Hapetuksen heikkenemistä ja keuhkovaltimopaineen kasvua voi ilmetä myös lapsille, joilla ei ole selvää INOMax-vastetta. Typpioksidi-inhalaatiosta vieroittaminen on tehtävä varoen. Potilaille, jotka saavat typpioksidi-inhalaatiohoitoa, mutta tarvitsevat lisähoitoa muualla, on suositeltavaa antaa typpioksidia myös kuljetuksen aikana. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa antavilla lääkäreillä tulisi olla tarvittaessa saatavilla ylimääräinen typpioksidin antamiseen tarkoitettu laite.

#### Methemoglobiinin muodostuminen

Suuri osa hengitetystä typpioksidista absorboituu systeemisesti. Systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat enimmäkseen methemoglobiinia ja nitraattia. Veren methemoglobiinikonsentraatioita on tarkkailtava (ks. kohta 4.2).

#### $\text{NO}_2$ :n muodostuminen

$\text{NO}_2$  muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia ja happea, ja typpioksidi saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Typpioksidiannosta tulee alentaa, jos  $\text{NO}_2$ -konsentraatio on yli 0,5 ppm.

#### Vaikutukset verihiutaleisiin

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että typpioksidilla voi olla vaikutusta hemostaasiin, minkä seurauksena veren hyytymisaika voi pidentyä. Tulokset aikuisille tehdyistä tutkimuksista ovat ristiriitaisia, mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka tehtiin täysiaikaisille ja lähes täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, verenvuotokomplikaatiot eivät lisääntyneet.

Hemostaasin säännöllinen tarkkailu ja veren hyytymisajan mittaaminen on suositeltavaa INOMax-hoidon aikana, jos hoitoa annetaan yli 24 tunnin ajan potilaille, joilla on funktionaalisia tai kvantitatiivisia verihiutalepoikeamia, alhainen hyytymistekijä tai käynnissä oleva antikoagulanttihoito.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden hypoksisen hengityksen vajaatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois käytettävissä olevien tietojen perusteella. Typpioksidia muodostavat aineet, esim. natriumnitroprussidi ja nitroglyseriini, saattavat lisätä INOMaxin kanssa käytettyinä methemoglobinemian kehittymisriskiä. INOMaxia on annettu yhdessä tolatsoliinin, dopamiinin, dobutamiinin, steroidien, surfaktanttien ja korkeataajuusventilaation kanssa.

Yhdistelmäkäyttöä muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden (esim. sildenafili) kanssa ei ole tutkittu laajasti. Käytettävissä olevien tietojen mukaan sillä saattaa olla lisävaikutuksia keskusverenkiertoon, keuhkovaltimopaineeseen ja oikean kammion toimintaan. On noudatettava varovaisuutta, jos typpioksidi-inhalaatiohoidon yhteydessä käytetään muita verisuonia laajentavia lääkkeitä, jotka toimivat cGMP- tai cAMP-järjestelmän kautta.

Methemoglobiinin muodostumisriski lisääntyy, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti typpioksidin kanssa lääkkeitä, jotka yleensä lisäävät methemoglobiinikonsentraatioita (esim. alkyylinitraatit ja sulfonamidit). Siksi methemoglobiinitasoa lisääviä aineita on käytettävä varoen typpioksidi-inhalaatiohoidon aikana. Prilokaiini voi aiheuttaa methemoglobinemiaa riippumatta siitä,

annostellaanko se suun kautta, parenteraalisesti vai paikallisesti. Varovaisuutta on noudatettava, kun INOmaxia annetaan samanaikaisesti prilokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Hapen vaikutuksesta typpioksidi hapettuu nopeasti muodostaen johdoksia, jotka ovat toksisia keuhkoputken epiteelille ja alveolien ja kapillaarien väliselle kalvolle. Tärkein muodostunut aine on NO<sub>2</sub>, ja se saattaa aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Tiedot eläinkokeista viittaavat myös siihen, että altistuminen alhaisille NO<sub>2</sub>-tasolle lisää hengitystieinfektioalttiutta. Typpioksidihoidon aikana NO<sub>2</sub>-konsentraation on oltava < 0,5 ppm typpioksidiannoksen ollessa < 20 ppm. Jos NO<sub>2</sub>-konsentraatio on yli 1 ppm, typpioksidiannosta on vähennettävä välittömästi. Katso kohdasta 4.2 tietoja NO<sub>2</sub>:n valvonnasta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja typpioksidin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Ei ole tiedossa, erittykö typpioksidi ihmisen rintamaitoon.

INOmaxia ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Typpioksidin inhalaatiohoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa nopean kimmovasteen (rebound), hapettumisen vähentymistä sekä keskuspaineen nousua ja siitä seuraavaa systeemisen verenpaineen laskua. Kimmovaste on yleisin INOmaxin kliiniseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Kimmovasteita voi esiintyä niin hoidon alkuvaiheessa kuin loppuvaiheessakin.

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (NINOS) hoitoryhmillä oli samankaltainen intrakraniaalisen verenvuodon, IV asteen verenvuodon, periventrikulaarisen leukomalasian, aivoinfarktin, epilepsialääkehoitoa vaativien kouristuskohdauksen, keuhkoverenvuodon tai gastrointestinaalisen verenvuodon riski ja vaikeusaste.

##### Haittavaikutusten luettelo

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu INOmaxin käytön yhteydessä joko CINRGI-tutkimuksesta, joka käsitti 212 vastasyntynyttä, tai myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista vastasyntyneillä (<1 kuukauden ikäisillä). Esiintymistiheydet esitetään seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinaisten</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemia <sup>a</sup>	-	-	-

<b>Sydän</b>	-	-	-	-	-	Bradykardia <sup>b</sup> (hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen)
<b>Verisuonisto</b>	-	Hypotensio <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	-	Atelektaasi <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoksia <sup>a,d</sup> Hengenahdistus <sup>c</sup> Epämukavat tuntemukset rinnassa <sup>c</sup> Kuiva kurkku <sup>c</sup>
<b>Hermosto</b>	-	-	-	-	-	Päänsärky <sup>c</sup> Huimaus <sup>c</sup>

a: Havainto peräisin kliinisestä tutkimuksesta

b: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista

c: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista, terveydenhuoltohenkilökunnan havainto tahattoman altistumisen jälkeen

d: Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimuksista saadut tiedot, vaikutukset liittyvät lääkkeen käytön yhtäkkiseen lopettamiseen, ja/tai annostelulaitteiston toimintahäiriöihin. Äkillisen inhaloitavan typpimonoksidin käytön lopettamisen jälkeen on kuvattu äkillisiä kimmovasteita, kuten voimistunutta keuhkojen vasokonstriktiota ja hypoksiaa, jotka voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisen kollapsin.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Typpioksidi-inhalaatiohoito voi aiheuttaa methemoglobiinitason kohoamista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

INOmax-yliannostus näkyy methemoglobiinien ja NO<sub>2</sub>:n kohonneista arvoista. Kohonnut NO<sub>2</sub> voi aiheuttaa akuutin keuhkovaurion. Kohonnut methemoglobiinia vähentää verenkierron hapenkuljetuskykyä. Kliinisissä tutkimuksissa > 3 ppm NO<sub>2</sub>-tasoja tai > 7 % methemoglobiinitasoja hoidettiin vähentämällä INOmax-annosta tai lopettamalla hoito.

Methemoglobiinia, joka ei häviä hoitoannoksen vähentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, voidaan hoitaa laskimoon annetulla C-vitamiinilla, laskimoon annetulla metyleenisinisellä tai verensiirrolla kliinisestä tilanteesta riippuen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet. ATC-koodi R07AX01.

Typpioksidia muodostuu monessa kehon osassa. Se relaksoi laskimon seinämien sileää lihaskudosta sitoutuen sytosolin guanylaattisyklaasin hemiosaan, aktivoiden guanylaattisyklaasin ja lisäten solujen syklisen guanosini-3',5'-monofosfaatin pitoisuutta, mikä puolestaan johtaa verisuonien laajenemiseen. Hengitettynä typpioksidi aiheuttaa selektiivistä keuhkon verisuonien laajentumista.



INOMax näyttää lisäävän valtimoveren hapen ( $\text{PaO}_2$ ) osapainetta laajentamalla keuhkoverisuonia keuhkon paremmin ventiloiduilla alueilla ja kohdistamalla keuhkojen verenvirtauksen pois päin matalan ventilaatio-/perfuusiosuhteen ( $V/Q$ ) alueilta niille alueille, joilla tämä suhde on normaali.

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN) ilmenee primaarisena kehityshäiriönä tai muiden tautien, esim. mekoniumaspiraatio-oireyhtymän (MAS), keuhkokuumeen, sepsiksen, hyaliinimembraanitautin, synnyynnäisen palleatyran (CDH) ja keuhkojen hypoplasian, toissijaisena tilana. Näissä tiloissa keuhkojen verisuonten vastus on suuri, mikä johtaa toissijaiseen hypoksemiaan veren virratessa oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan avoimen valtimotiehyen (ductus arteriosus) ja soikean aukon (foramen ovale) kautta. INOMax parantaa pysyvää keuhkojen hypertensiota sairastavien vastasyntyneiden veren hapettumista (mikä näkyy merkittävistä  $\text{PaO}_2$ -lisäyksistä).

INOMaxin tehokkuutta on tutkittu täysiaikaisilla ja melkein täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on monista eri syistä johtuvaa hypoksista hengityksen vajaatoimintaa.

NINOS-tutkimuksessa 235 vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti 100-prosenttista happea joko typpioksidin kanssa ( $n=114$ ) tai ilman typpioksidia ( $n=121$ ). Suurimmalla osalla alkukonsentraatio oli 20 ppm, josta vieroitetiin pienempiin annoksiin mahdollisuuksien mukaan. Altistuksen keskimääräinen kesto oli 40 tuntia. Tämän satunnaistetun lumelääkekontrolloidun kaksoissokkoutetun tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö typpioksidi-inhalaatiohoito kuolemantapauksia ja/tai kehonulkoisen membraanihapetuksen (ECMO) tarvetta. Jos vastasyntyneillä ei ollut täyttä vastetta 20 ppm:n annoksella, vastetta arvioitiin typpioksidin tai verrokkikaasun 80 ppm:n annoksella. Kuolemantapausten ja/tai ECMO:n aloittamisen (tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri) yhdistetty insidenssi osoitti merkittävää etua typpioksidilla hoidetulle ryhmälle (46 % vs. 64 %,  $p=0,006$ ). Tutkimustulokset osoittivat lisäksi, että suuremmasta typpioksidiannoksesta ei ollut lisähyötyä. Havaittuja haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon kummassakin ryhmässä. Seurantatutkimukset, jotka suoritettiin 18–24 kuukauden iässä, olivat kummallakin ryhmällä samankaltaisia henkisen, motorisen, kuulon ja neurologisen arvioinnin suhteen.

CINRGI-tutkimuksessa 186 täysiaikaiselle tai melkein täysiaikaiselle vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ilman keuhkojen hypoplasiaa, annettiin satunnaistetusti joko INOMaxia ( $n=97$ ) tai typpikaasua (plasebo;  $n=89$ ) alkuannoksen ollessa 20 ppm, vieroitus 5 ppm:ään 4–24 tunnissa ja altistuksen keskimääräinen kesto 44 tuntia. Tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri oli ECMO:n tarve. INOMaxilla hoidetun ryhmän vastasyntyneet tarvitsivat huomattavasti harvemmin kehonulkoista membraanihapetusta verrokkiryhmään verrattuna (31 % vs. 57 %,  $p<0,001$ ). INOMax-ryhmän hapettuminen oli parantunut merkittävästi  $\text{PaO}_2$ - ja OI-arvoilla sekä alveoliarterioligradientilla mitattuna ( $p<0,001$  kaikille parametreille). INOMaxilla hoidetuista 97 potilaasta kahdella (2 %) lopetettiin hoito  $> 4$  %:n methemoglobiinitasoista johtuen. Haittavaikutusten esiintyvyys ja lukumäärä olivat kummassakin ryhmässä samanlaisia.

Sydänleikkauksessa olevien potilaiden keuhkovaltimopaine kohoaa usein keuhkoverisuonten supistumisen vuoksi. Typpioksidi-inhalaation on soitettu vähentävän selektiivisesti keuhkoverisuonten resistanssia ja alentavan kohonnuttua keuhkovaltimopainetta. Tämä saattaa lisätä oikean kammion ejektiofraktiota. Nämä vaikutukset puolestaan parantavat verenkiertoa ja keuhkoverenkierron hapensaantia.

INOT27-tutkimuksessa 795 keskoselle (sikiöikä  $< 29$  viikkoa), joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti joko INOMaxia ( $n=395$ ) 5 ppm:n annoksena tai typpikaasua (plasebo;  $n=400$ ). Hoito aloitettiin ensimmäisten 24 elintunnin kuluessa, ja se jatkui vähintään 7–21 päivän ajan. Primaaritulos yhdistetyistä tehopäätepisteistä – kuolema tai BPD – 36 viikon sikiöiässä ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä, vaikka mukauttavana kovarianttina käytettiin sikiöikää ( $p = 0,40$ ) tai syntymäpainoa ( $p = 0,41$ ). Kammionsisäisen verenvuodon kokonaisesiintymä oli 114 (28,9 %) iNO-ryhmässä ja 91 (22,9 %) vastasyntyneiden verrokkiryhmässä. Kuolleiden kokonaismäärä viikolla 36 oli hieman suurempi iNO-ryhmässä – 53/395 (13,4 %) – kuin verrokkiryhmässä, jossa se oli 42/397 (10,6 %). INOT25-tutkimus, jossa tutkittiin iNO:n vaikutuksia hypoksemiin, ei osoittanut henkiinjäämisen lisääntymistä ilman BPD:tä. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan tutkittu eroa kammionsisäisen verenvuodon tai kuoleman esiintymistiheyden välillä.

BALLR1-tutkimuksessa, jossa myös arvioitiin iNO:n vaikutuksia keskosilla mutta jossa iNO-hoito aloitettiin 7 päivän iässä 20 ppm:n annoksella, todettiin merkittävä nousu henkiin jääneiden vastasyntyneiden määrässä ilman BPD:tä viikon 36 sikiöiässä: 121 (45 %) vs. 95 (35,4 %),  $p < 0,028$ . Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkkejä haittavaikutusten lisääntymisestä.

Typpioksididi reagoi kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia.

Typpioksidimolekyyli on reaktiivinen siinä olevan parittoman elektronin tähden. Biologisessa kudoksessa typpioksididi saattaa muodostaa peroksinitriittiä ja superoksidia ( $O_2^-$ ), epästabiilia yhdistettä, joka voi aiheuttaa kudovaurioita uusien redox-reaktioiden kautta. Lisäksi typpioksididilla on taipumus yhtyä metalloproteiinien kanssa, ja se voi reagoida myös proteiineja muodostavien nitrosyyliyhdisteiden SH-ryhmien kanssa. Typpioksididista aiheutuvan kudoksen kemiallisen reaktiivisuuden kliinistä merkitystä ei tunneta. Tutkimukset osoittavat, että typpioksididilla on pulmonaalisia farmakodynaamisia vaikutuksia hengitysteiden sisällä jopa 1 ppm:n pitoisuuksilla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset INOmax-valmisteen käytöstä kohonnutta keuhkovaltimopainetta tai muita keuhkosairauksia sairastavien kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Typpioksidin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla. Typpioksididi absorboituu systeemisesti inhalaation jälkeen. Suurin osa siitä kulkee keuhkokuohuun läpi yhtyen hemoglobiiniin, jonka happikylläisyys on 60–100 %. Tällä happikylläistystasolla typpioksididi yhtyy pääasiassa oksihemoglobiiniin tuottaen methemoglobiinia ja nitraattia. Matalilla happikylläistystasoilla typpioksididi voi yhtyä deoksihemoglobiiniin tuottaen tilapäisesti nitrosyylihemoglobiinia, joka muuttuu hapen vaikutuksesta typen oksideiksi ja methemoglobiiniksi. Keuhkoissa typpioksididi voi yhtyä happeen ja veteen tuottaen vastaavasti typpidioksidia ja nitriittiä, joiden yhteisvaikutus oksihemoglobiinin kanssa tuottaa methemoglobiinia ja nitraattia. Siten systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat pääasiassa methemoglobiinia ja nitraattia.

Methemoglobiinialttiutta on tutkittu ajan ja typpioksidin altistuskonsentraation funktiona vastasyntyneillä, joilla oli hengityksen vajaatoimintaa. Methemoglobiinikonsentraatiot kasvavat typpioksidialtistuksen ensimmäisten 8 tunnin aikana. Keskimääräiset methemoglobiinipitoisuudet pysyivät alle 1 prosentin lumelääkeryhmässä sekä 5 ppm:n ja 20 ppm:n INOmax-ryhmissä, vastaavasti 80 ppm:n INOmax-ryhmässä pitoisuudet olivat noin 5 %:n luokkaa. Yli 7 %:n methemoglobiinitasot saatiin vain potilailla, joille annettiin 80 ppm INOmaxia, kaikkiaan näitä potilaita oli 35 % tästä ryhmästä. Methemoglobiinin huippukonsentraatiot saavutettiin keskimäärin  $10 \pm 9$  (keskihajonta) tunnissa (mediaani 8 tuntia) näillä 13 potilaalla; mutta yksi potilas ylitti 7 % vasta 40 tunnin kuluttua.

Pääasiällisin virtsaan erittynyt typpioksidin metaboliitti oli nitraatti, joka vastasi > 70 % hengitetystä typpioksididiannoksesta. Nitraattia poistuu plasmasta munuaisten kautta lähes glomerulaarisen suodatuksen nopeuksilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutusta on havainnointu vain sellaisilla altistuksilla, jotka ylittävät ihmisen enimmäisaltistuksen riittävän selvästi, eikä niillä ole suurta merkitystä kliinisessä käytössä.

Akuutti toksisuus liittyy anoksiaan, joka johtuu kohonneesta methemoglobiinitasosta.

Typpioksididi on joidenkin koemenetelmien mukaan genotoksista. Karsinogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu näyttöä inhalaatioaltistusten vastatessa enintään suositusannosta (20 ppm) rotilla, joilla altistus aika oli 20 h/vrk enintään kahden vuoden ajan. Suurempia altistuksia ei ole tutkittu.

Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Typpi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Hapen vaikutuksesta typpioksidi muodostaa nopeasti NO<sub>2</sub>:ta (ks. kohta 4.5).

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytä kaasupullot sisätiloissa hyvin tuuletetuissa huoneissa tai ulkotiloissa hyvin tuuletetuissa rakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojattuina.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, lämpö- ja sytytyslaitteilta sekä kosteudelta.

#### Säilytys sairaala-apteekissa

Kaasupullot on säilytettävä sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä säilytetään ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidipullojen säilytystä varten.

#### Säilytys osastolla

Kaasupullot on laitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta säiliöt pysyvät pystysuorassa.

#### Kaasupullojen kuljetus

Kaasupulloja on kuljetettava asianmukaisella kalustolla, jotta ne eivät kolhiinnu tai kaadu. Siirrettäessä INOmaxilla hoidettavia potilaita sairaaloiden välillä tai sairaalan sisällä kaasupullot tulee kiinnittää hyvin, jotta ne pysyvät pystysuorassa ja vältetään kaatumisriski tai epähuomiossa tapahtuvat tehon muutokset. Paineensäätimen kiinnitykseen tulee myös kiinnittää erityistä huomiota, jotta vältetään sen mahdolliset toimintahäiriöt.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Pakkauskoot:

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### INOMaxin käyttö-/käsittelyohjeet

Kun INOMax-pullo liitetään antojärjestelmään, on aina varmistettava, että pullon konsentraatio on sama kuin konsentraatio, jolle järjestelmä on tarkoitettu.

Tapaturmien välttämiseksi seuraavia ohjeita on ehdottomasti noudatettava.

- tuotteen moitteeton kunto on tarkastettava ennen käyttöä
- kaasusäiliöt on kiinnitettävä hyvin, jotta vältetään niiden kaatuminen epähuomiossa
- venttiili on avattava täysin käytön ajaksi, mutta sen avaamiseen ei saa käyttää liiallista voimaa
- viallista venttiiliä ei saa käyttää eikä korjata. Palauta jakelijalle / valmistajalle.
- sellaista kaasupulloa, jonka venttiiliä ei ole suojattu korkilla tai kuorella, ei saa käyttää
- käytössä tulisi olla ISO 5145 -vaatimusten mukainen erikoisliitântä, jossa on sairaalakäyttöön tarkoitettu 30 mm:n kierre, sekä paineensäädin, joka sallii vähintään 1,5-kertaisesti kaasupullon maksimikäyttöpaineen (155 baaria)
- paineensäädin on puhdistettava typpi-typpioksidiseoksella ennen jokaista uutta käyttökertaa, jotta estetään NO<sub>2</sub>:n sisäänhengitys
- paineensäädintä ei saa kiristää pihdeillä, sillä tiiviste saattaa rusementua

Kaikkien typpioksidin annossa käytettävien välineiden, kuten liittimien, letkujen ja annostelulaitteiden, tulee olla valmistettu materiaalista, joka sopii käytettäväksi kaasun kanssa. Korroosion kannalta antojärjestelmä voidaan jakaa kahteen alueeseen: 1) kaasupullon venttiilistä kostuttimeen (kuivaa kaasua) ja 2) kostuttimesta ulostuloon (kostea kaasua, joka saattaa sisältää typpidioksidia). Testit osoittavat, että kuivia typpioksidiseoksia voidaan käyttää useimpien materiaalien kanssa. Typpidioksidi ja kosteus kuitenkin luovat reaktioherkän atmosfääriin. Metallisista materiaaleista voidaan suositella ainoastaan ruostumatonta terästä. Testattuja polymeerejä, joita voidaan käyttää typpioksidin antojärjestelmissä, ovat mm. polyeteeni (PE) ja polypropeeni (PP). Butyylikumia, polyamidia ja polyuretaania ei saa käyttää. Polytrifluorikloorietyleenä, heksafluoripropeenivinyliideenikopolymeeriä ja polytetrafluorietyeeniä on käytetty runsaasti puhtaan typpioksidin ja muiden korroosiota aiheuttavien kaasujen kanssa eikä niiden testausta pidetty tarpeellisena.

Kaasupullon liittäminen jakelupisteeseen, kiinteään verkostoon ja pääteyksiköihin perustuvaan järjestelmään on kielletty.

Yleensä ylimääräisen kaasun poistoon ei ole tarvetta. Työpaikan ilmanlaatu on kuitenkin huomioitava, ja NO- tai NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub>-pitoisuudet eivät saa ylittää kansallisia työssä altistumiselle asetettuja rajoja.

Sairaalahenkilöstön tahattomaan altistumiseen INOmaxille on liittynyt haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Normaalilla venttiilin käsipyörällä varustettuja pulloja ei voida käyttää INOmax DSIR -antojärjestelmän yhteydessä.

Kaasusäiliön hävittämisohjeet

Tyhjää kaasupulloa ei saa hävittää. Kaasupullojen myyjä noutaa tyhjät kaasupullot takaisin.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 1. elokuuta 2001  
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 1. kesäkuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INOmax 800 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Typpioksidia (NO) 800 ppm mol/mol.

2 litran kaasupullo, jonka täyttöpaine on 155 baaria. Kaasupullosta saadaan 307 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullo, jonka täyttöpaine on 155 baaria. Kaasupullosta saadaan 1535 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

INOmax-kaasuseosta käytetään yhdessä ventilaattorin ja muiden vaikuttavien aineiden kanssa

- hoitamaan sikiöiältään  $\geq 34$ -viikkoisia vastasyntyneitä, joilla on hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ja siihen liittyviä kliinisiä tai ekokardiografisia todisteita pulmonaalihypertensiosta. INOmax parantaa hapetusta ja vähentää veren kehonulkoisen membraanihapetuksen (ECMO) tarvetta.
- osana peri- ja postoperatiivisen pulmonaalihypertension hoitoa aikuisille sekä vastasyntyneille, vauvoille, lapsille ja nuorille (ikä 0–17 vuotta) sydänkirurgian yhteydessä alentamaan selektiivisesti keuhkovaltimopainetta ja parantamaan oikean kammion toimintaa ja hapetusta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua vastasyntyneiden tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa vastasyntyneiden hoitoyksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. INOmaxia saa antaa vain vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

INOmaxia tulee antaa hengityskoneessa oleville vastasyntyneille, joiden odotetaan tarvitsevan tehohoitoa  $> 24$  tuntia. INOmaxia tulee antaa vasta, kun hengityksen tukihoido on optimoitu. Tähän kuuluu kertahengitystilavuuden/paineiden sekä keuhkojen toiminnan optimointi (surfaktantti, korkeataajuisventilaatio/HFV ja jaksottainen positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP)).

#### Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

Typpioksidihoidon aloitus tulee tapahtua sydän- ja rintaelinkirurgian anestesiaan ja tehohoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Typpioksidia tulee määrätä vain sellaisissa sydän- ja rintaelinkirurgian yksiköissä, joissa henkilökunta on saanut riittävää koulutusta typpioksidin antojärjestelmien käytössä. INOmaxia saa antaa vain anestesiaan tai tehohoitoon erikoistuneen lääkärin määräyksen mukaisesti.

## Annostus

### Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN)

Suurin suositeltava INOmax-annos on 20 ppm ja tätä annosmäärää ei tule ylittää. Keskeisissä kliinisissä kokeissa alkuannos oli 20 ppm. Mahdollisimman nopeasti, 4–24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta, annos lasketaan potilaan 5 ppm:ään, mikäli hapetus tämän sallii. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on ylläpidettävä 5 ppm:ssä, kunnes vastasyntyneen hapetuksessa tapahtuu parantumista siten, että  $FiO_2$  (sisäänhengitysilman  $O_2$ -fraktio) on  $< 0,60$ .

Hoitoa jatketaan enintään 96 tuntia tai kunnes hapen desaturaatio on korjattu ja vastasyntynyt voidaan vieroittaa INOmax-hoidosta. Hoidon kesto vaihtelee, mutta yleensä se on alle neljä vuorokautta. Jos vaste typpioksidi-inhalaatiohoitoon on riittämätön, ks. kohta 4.4.

### Vieroitus

Vieroitusta INOmax-hoidosta tulee yrittää, kun ventilaattorilla annettavaa hengitystukea on huomattavasti vähennetty tai 96 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun typpioksidi-inhalaatiohoito päätetään lopettaa, 1 ppm:n annosta on annettava puolesta tunnista tuntiin. Jos hapetuksessa ei tapahdu muutosta 1 ppm annoksella,  $FiO_2$  on lisättävä 10 %, INOmaxin antaminen lopetettava ja vastasyntyntä tarkkailtava huolellisesti hypoksemian oireiden varalta. Jos hapetus huononee  $> 20$  %, INOmax-hoito on aloitettava uudelleen 5 ppm:n annoksella. INOmax-hoidon lopettamista harkitaan uudelleen 12–24 tunnin kuluttua. Lapset, joita ei voida vieroittaa INOmax-hoidosta 4 päivän kuluessa, tulee tutkia huolellisesti muiden sairauksien varalta.

### Sydänkirurgiaan liittyvä pulmonaalihypertensio

INOmaxia tulee käyttää vain, kun konservatiivinen tukihoito on optimoitu. Kliinisissä kokeissa INOmaxia on annettu muiden vakiokäytännön mukaisten hoito-ohjelmien lisäksi perioperatiivisessa ympäristössä. Näitä ovat esimerkiksi inotrooppiset ja vasoaktiiviset lääkevalmisteet. INOmaxia käytettäessä on valvottava tarkasti hemodynamiikkaa ja hapetusta.

### Vastasyntyneet, vauvat, lapset ja nuoret, ikä 0–17-vuotta:

Typpioksidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 10 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan nostaa enintään annokseen 20 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annos on laskettava 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Kliinistä tietoa, joka tukee ehdotettua annosta 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä, on vain vähän.

### Aikuiset

Typpioksidi-inhalaatiohoidon aloitusannos on 20 ppm (osaa/miljoona) inhaloitua kaasua. Annosta voidaan suurentaa enintään annokseen 40 ppm, jos pienemmällä annoksella ei ole saatu riittäviä kliinisiä vaikutuksia. Hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja annosta on pienennettävä 5 ppm:ään, mikäli keuhkovaltimopaine ja systeeminen valtimojen hapetus sen sallivat.

Sisäänhengitetty typpioksidi vaikuttaa nopeasti. Keuhkovaltimopaine laskee ja hapetus paranee 5–20 minuutin kuluessa. Jos annoksen vaste ei ole riittävä, annosta voidaan titrata, kun vähintään 10 minuuttia on kulunut.

Hoidon keskeyttämistä on syytä harkita, jos myönteisiä fysiologisia vaikutuksia ei ilmene 30 minuutin hoitokokeilun jälkeen.

Hoito voidaan aloittaa perioperatiivisen toiminnan missä tahansa vaiheessa valtimopaineen laskemiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa hoito aloitettiin usein ennen erottamista CPB:stä. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on annettu enintään 7 päivän jakson ajan perioperatiivisessa ympäristössä, mutta tavalliset hoitoajat ovat 24–48 tuntia.

### Vieroitus

Vieroitusta INOmax-hoidosta tulee yrittää heti, kun hemodynamiikka on vakiintunut ventilaattorista ja

inotrooppisesta tuesta vieroitettaessa. Typpioksidi-inhalaatiohoito on lopetettava vaiheittain. Annosta on pienennettävä vähitellen 1 ppm:n annokseen 30 minuutissa tarkkaillen huolellisesti systeemistä painetta ja keskuspainetta, minkä jälkeen hoito on lopetettava. Vieroitusta tulee yrittää vähintään 12 tunnin välein, kun potilaan tila on vakaa pienellä INOmax-annoksella.

Liian nopea vieroitus typpioksidi-inhalaatiohoidosta voi johtaa keuhkovaltimopaineen rebound-tyyppiseen nousuun ja siitä seuraavaan verenkierron epävakauteen.

#### *Pediatriset potilaat*

INOmaxin turvallisuutta ja hyötyä sikiöiältään alle 34 viikon ikäisille keskosille ei ole vielä osoitettu. Käytettävissä olevat tiedot on annettu kohdassa 5.1, mutta suosituksia tai annostusohjeita ei voida antaa.

#### Antotapa

Hengitysteihin.

Potilaalle annetaan happi/ilmaseoksella laimennettua typpioksidia mekaanisen ventilaattorin kautta, jossa on hyväksytty (CE-merkinnällä varustettu) typpioksidin annostelujärjestelmä. Varmista ennen hoidon aloittamista asennuksen yhteydessä, että laitteen asetukset ovat yhdenmukaiset kaasupullon kaasukonsentraation kanssa.

Annostelujärjestelmän on annosteltava jatkuva ja tasainen INOmax-inhalaatiokonsentraatio ventilaattorista huolimatta. Vastasyntyneille tarkoitetulla jatkuvan virtauksen ventilaattorilla tämä saatetaan saavuttaa infusoimalla matala INOmax-virtaus ventilaattorin sisäänhengityskanavaan. Vastasyntyneille annettavaan intermittoivaan ventilaatioon saattaa liittyä korkeita typpioksidikonsentraatiohuippuja. Typpioksidin antojärjestelmän tulisi olla soveltuva intermittoivaan ventilaatioon, jotta liian korkeilta typpioksidikonsentraatiohuipuilta vältyttäisiin.

Sisäänhengitettyä INOmax-konsentraatiota on seurattava jatkuvalla mittauksella sisäänhengityskanavasta potilaan läheltä. Myös typpidioksidi (NO<sub>2</sub>)-konsentraatio ja FiO<sub>2</sub> on mitattava samasta kohdasta kalibroidun ja hyväksytyin (CE-merkinnällä varustetun) valvontalaitteen avulla. Potilaan turvallisuuden varmistamiseksi sopivat hälytysrajat on asetettava INOmax- (± 2 ppm määrätystä annoksesta), NO<sub>2</sub>- (1 ppm) ja FiO<sub>2</sub> (± 0,05) -kaasuille. INOmax-kaasupullon painemittarin on oltava näkyvissä ja varapulloja oltava käytettävissä, jotta kaasupullo voidaan vaihtaa hyvissä ajoin hoitovasteen vaarantumatta. INOmax-hoitoa on voitava antaa myös käsiventilointina, esim. imu-, potilaskuljetus- ja elvytystilanteissa.

Järjestelmän joutuessa epäkuuntoon tai sähkökatkoksen aikana käytössä tulee olla paristokäyttöinen virtalähde ja varalla oleva typpioksidin annostelujärjestelmä. Valvontalaitteen on käytettävä eri virtalähdettä kuin antojärjestelmän.

Työsuojelua koskevan lainsäädännön määrittämä ylin typpioksidin altistusraja (keskialtistus) hoitohenkilöstölle on 25 ppm 8 tunnin ajan (30 mg/m<sup>3</sup>) useimmissa maissa ja vastaava NO<sub>2</sub>-raja on 2-3 ppm (4–6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Käyttökoulutus*

Sairaalahenkilökunnan koulutuksen tulee kattaa seuraavat tärkeimmät kohdat.

Oikea asennus ja liitännät

- liitännät kaasupullon ja ventilaattorin potilashengitysjärjestelmään

Käyttö

- tarkistuslista ennen käyttöä suoritettaville toimenpiteille (sarja toimenpiteitä, jotka on suoritettava ennen potilaan liittämistä järjestelmään sen varmistamiseksi, että NO<sub>2</sub> on poistettu järjestelmästä)
- oikean typpioksidipitoisuuden annostelun asettaminen



- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden ylä- ja alahälytysrajojen asettaminen
- käsikäyttöisen vara-annostelujärjestelmän käyttö
- oikeat toimenpiteet kaasupullojen vaihtamiseksi ja järjestelmän puhdistamiseksi
- hälytyshäiriöiden vianetsintä
- NO-, NO<sub>2</sub>- ja O<sub>2</sub>-valvontalaitteiden kalibraatio
- kerran kuukaudessa suoritettavat annostelulaitteen tarkastustoimenpiteet

#### *Methemoglobiinin (MetHb) muodostumisen tarkkailu*

Vastasyntyneiden ja pikkulasten elimistössä MetHb-reduktaasin aktiivisuus on pienempi kuin aikuisissa. Methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa INOmax-hoidon aloittamisesta sellaisella analysilaitteella, joka luotettavasti erottaa toisistaan fetaalihemoglobiinin ja methemoglobiinin. Jos MetHb on > 2,5 %, INOmax-annosta on vähennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista on harkittava. Vaikka methemoglobiinitaso ei tavallisesti kasva merkittävästi, jos lähtötaso on matala, methemoglobiinitasot on hyvä mitata päivän, kahden välein.

Aikuisen potilaan sydänleikkauksessa methemoglobiinitaso on mitattava tunnin kuluessa INOmax-hoidon aloittamisesta. Jos methemoglobiinifraktio nousee tasolle, joka voi vaarantaa riittävän hapensaannin, INOmax-annosta on pienennettävä ja pelkistiminä käytettävien lääkevalmisteiden, esim. metyleenisinisen, antamista voidaan harkita.

#### *Typpiidioksidin (NO<sub>2</sub>) muodostumisen tarkkailu*

Välittömästi ennen potilaan liittämistä järjestelmään NO<sub>2</sub> tulee poistaa järjestelmästä. NO<sub>2</sub>-konsentraatio on pidettävä mahdollisimman pienenä ja aina < 0,5 ppm. Jos NO<sub>2</sub> on > 0,5 ppm, annostelujärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava, NO<sub>2</sub>-analysaattori on kalibroitava uudelleen ja INOmax- ja/tai FiO<sub>2</sub>-määriä vähennettävä mahdollisuuksien mukaan. Jos INOmax-konsentraatio muuttuu yllättäen, annostelujärjestelmän mahdollinen virhetoiminta on tarkastettava ja analysaattori kalibroitava uudelleen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vastasyntyneet, jotka ovat riippuvaisia veren oikovirtauksesta oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan sydänpuoliskoon tai merkittävästä oikoverenvirtauksesta vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan sydänpuoliskoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Riittämätön vaste

Jos kliininen vaste näyttää olevan riittämätön 4–6 tunnin kuluttua INOmax-hoidon aloittamisesta, seuraavat asiat tulee ottaa huomioon.

Jos potilas siirretään toiseen sairaalaan, typpioksidin tulee olla käytettävissä kuljetuksen aikana, jotta estetään potilaan tilan heikkeneminen äkillisen INOmax-hoidon keskeyttämisen seurauksena. Jos potilaan tila ei parane tai se huononee, toimenpiteitä potilaan hengissä pitämiseksi, kuten veren kehonulkoista hapetusta (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO), jos käytettävissä, tulee harkita paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Eriyiset potilasryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu sisäänhengitetyn typpioksidin käytön tehokkuutta potilaille, joilla on synnynnäinen palleatyrä.

Typpioksidi-inhalaatiohoito voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa, jos potilaan veri kulkee oikovirtauksena vasemmasta sydänpuoliskosta oikeaan. Tämä johtuu typpioksidi-inhalaation aiheuttamasta ei-toivotusta keuhkojen verisuonten laajenemisesta, mikä johtaa potilaalla jo olevan pulmonaalisen hyperperfuusion lisääntymiseen entisestään ja aiheuttaa potentiaalisesti taaksepäin tai eteenpäin suuntautuvan vajaatoiminnan (forward or backward failure). Siksi ennen typpioksidin

antamista on suositeltavaa tehdä keuhkovaltimon katetrisaatio tai keskushemodynamiikan ekokardiografinen tutkimus. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen kompleksista sydänviasta kärsivien potilaiden hoitoon, koska keuhkovaltimon korkea paine on heille tärkeää verenkierron ylläpitämiseksi.

Typpioksidi-inhalaatiohoitoa on käytettävä varoen myös silloin, kun potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt ja peruskeuhkokapillaaripaine on koholla, sillä nämä tekijät voivat lisätä sydämen vajaatoiminnan (esim. keuhkoödeema) riskiä.

#### Hoidon lopettaminen

INOMax-antoa ei saa lopettaa äkillisesti, koska se voi johtaa keuhkovaltimopaineen nousuun ja/tai veren hapetuksen ( $\text{PaO}_2$ ) heikkenemiseen. Hapetuksen heikkenemistä ja keuhkovaltimopaineen kasvua voi ilmetä myös lapsille, joilla ei ole selvää INOMax-vastetta. Typpioksidi-inhalaatiosta vieroittaminen on tehtävä varoen. Potilaille, jotka saavat typpioksidi-inhalaatiohoitoa, mutta tarvitsevat lisähoitoa muualla, on suositeltavaa antaa typpioksidia myös kuljetuksen aikana. Typpioksidi-inhalaatiohoitoa antavilla lääkäreillä tulisi olla tarvittaessa saatavilla ylimääräinen typpioksidin antamiseen tarkoitettu laite.

#### Methemoglobiinin muodostuminen

Suuri osa hengitetystä typpioksidista absorboituu systeemisesti. Systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat enimmäkseen methemoglobiinia ja nitraattia. Veren methemoglobiinkonsentraatioita on tarkkailtava (ks. kohta 4.2).

#### $\text{NO}_2$ :n muodostuminen

$\text{NO}_2$  muodostuu nopeasti kaasuseoksissa, jotka sisältävät typpioksidia ja happea, ja typpioksidi saattaa tällä tavoin aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Typpioksidiannosta tulee alentaa, jos  $\text{NO}_2$ -konsentraatio on yli 0,5 ppm.

#### Vaikutukset verihiiutaleisiin

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että typpioksidilla voi olla vaikutusta hemostaasiin, minkä seurauksena veren hyytymisaika voi pidentyä. Tulokset aikuisille tehdyistä tutkimuksista ovat ristiriitaisia, mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka tehtiin täysiaikaisille ja lähes täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, verenvuotokomplikaatiot eivät lisääntyneet.

Hemostaasin säännöllinen tarkkailu ja veren hyytymisajan mittaaminen on suositeltavaa INOMax-hoidon aikana, jos hoitoa annetaan yli 24 tunnin ajan potilaille, joilla on funktionaalisia tai kvantitatiivisia verihiiutalepoikeamia, alhainen hyytymistekijä tai käynnissä oleva antikoagulanttihoito.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden hypoksisen hengityksen vajaatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois käytettävissä olevien tietojen perusteella. Typpioksidia muodostavat aineet, esim. natriumnitroprussidi ja nitroglyseriini, saattavat lisätä INOMaxin kanssa käytettyinä methemoglobinemian kehittymisriskiä. INOMaxia on annettu yhdessä tolatsoliinin, dopamiinin, dobutamiinin, steroidien, surfaktanttien ja korkeataajuusventilaation kanssa.

Yhdistelmäkäyttöä muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden (esim. sildenafili) kanssa ei ole tutkittu laajasti. Käytettävissä olevien tietojen mukaan sillä saattaa olla lisävaikutuksia keskusverenkiertoon, keuhkovaltimopaineeseen ja oikean kammion toimintaan. On noudatettava varovaisuutta, jos typpioksidi-inhalaatiohoidon yhteydessä käytetään muita verisuonia laajentavia lääkkeitä, jotka toimivat cGMP- tai cAMP-järjestelmän kautta.

Methemoglobiinin muodostumisriski lisääntyy, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti typpioksidin kanssa lääkkeitä, jotka yleensä lisäävät methemoglobiinkonsentraatioita (esim. alkyylinitraatit ja sulfonamidit). Siksi methemoglobiinitasojen lisääviä aineita on käytettävä varoen typpioksidin kanssa.

inhalaatiohoidon aikana. Prilokaiini voi aiheuttaa methemoglobinemiaa riippumatta siitä, annostellaanko se suun kautta, parenteraalisesti vai paikallisesti. Varovaisuutta on noudatettava, kun INOmaxia annetaan samanaikaisesti prilokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Hapen vaikutuksesta typpioksidi hapettuu nopeasti muodostaen johdoksia, jotka ovat toksisia keuhkoputken epiteelille ja alveolien ja kapillaarien väliselle kalvolle. Tärkein muodostunut aine on NO<sub>2</sub>, ja se saattaa aiheuttaa hengitystietulehdusta ja -vaurioita. Tiedot eläinkokeista viittaavat myös siihen, että altistuminen alhaisille NO<sub>2</sub>-tasolle lisää hengitystieinfektioalttiutta. Typpioksidihoidon aikana NO<sub>2</sub>-konsentraation on oltava < 0,5 ppm typpioksidiannoksen ollessa < 20 ppm. Jos NO<sub>2</sub>-konsentraatio on yli 1 ppm, typpioksidiannosta on vähennettävä välittömästi. Katso kohdasta 4.2 tietoja NO<sub>2</sub>:n valvonnasta.

#### 4.6 Hedelmällisyys raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja typpioksidin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Ei ole tiedossa, erittykö typpioksidi ihmisen rintamaitoon.

INOmaxia ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Typpioksidin inhalaatiohoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa nopean kimmovasteen (rebound), hapettumisen vähentymistä sekä keskuspaineen nousua ja siitä seuraavaa systeemisen verenpaineen laskua. Kimmovaste on yleisin INOmaxin kliiniseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Kimmovasteita voi esiintyä niin hoidon alkuvaiheessa kuin loppuvaiheessakin.

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (NINOS) hoitoryhmillä oli samankaltainen intrakraniaalisen verenvuodon, IV asteen verenvuodon, periventrikulaarisen leukomalasian, aivoinfarktin, epilepsialääkehoitoa vaativien kouristuskohtausten, keuhkoverenvuodon tai gastrointestinaalisen verenvuodon riski ja vaikeusaste.

##### Haittavaikutusten luettelo

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu INOmaxin käytön yhteydessä joko CINRGI-tutkimuksesta, joka käsitti 212 vastasyntynyttä, tai myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista vastasyntyneillä (<1 kuukauden ikäisillä). Esiintymistiheydet esitetään seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemia <sup>a</sup>	-	-	-

<b>Sydän</b>	-	-	-	-	-	Bradykardia <sup>b</sup> (hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen)
<b>Verisuonisto</b>	-	Hypotensio <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	-	Atelektaasi <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoksia <sup>a,d</sup> Hengenahdistus <sup>c</sup> Epämukavat tuntemukset rinnassa <sup>c</sup> Kuiva kurkku <sup>c</sup>
<b>Hermosto</b>	-	-	-	-	-	Päänsärky <sup>c</sup> Huimaus <sup>c</sup>

a: Havainto peräisin kliinisestä tutkimuksesta

b: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista

c: Havainto peräisin myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista, terveydenhuoltohenkilökunnan havainto tahattoman altistumisen jälkeen

d: Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimuksista saadut tiedot, vaikutukset liittyvät lääkkeen käytön yhtäkkiseen lopettamiseen, ja/tai annostelulaitteiston toimintahäiriöihin. Äkillisen inhaloitavan typpimonoksidin käytön lopettamisen jälkeen on kuvattu äkillisiä kimmovasteita, kuten voimistunutta keuhkojen vasokonstriktiota ja hypoksiaa, jotka voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisen kollapsin.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Typpioksidin inhalaatiohoito voi aiheuttaa methemoglobiinitason kohoamista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

INOmax-yliannostus näkyy methemoglobiinin ja NO<sub>2</sub>:n kohonneista arvoista. Kohonnut NO<sub>2</sub> voi aiheuttaa akuutin keuhkovaurion. Kohonnut methemoglobiinia vähentää verenkierron hapenkuljetuskykyä. Kliinisissä tutkimuksissa > 3 ppm NO<sub>2</sub>-tasoja tai > 7 % methemoglobiinitasoja hoidettiin vähentämällä INOmax-annosta tai lopettamalla hoito.

Methemoglobiinia, joka ei häviä hoitoannoksen vähentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, voidaan hoitaa laskimoon annetulla C-vitamiinilla, laskimoon annetulla metyleenisinisellä tai verensiirrolla kliinisestä tilanteesta riippuen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet. ATC-koodi R07AX01.

Typpioksidia muodostuu monessa kehon osassa. Se relaxoi laskimon seinämien sileää lihaskudosta sitoutuen sytosolin guanylaattisyklaasin hemiosaan, aktivoiden guanylaattisyklaasin ja lisäten solujen syklisen guanosini-3',5'-monofosfaatin pitoisuutta, mikä puolestaan johtaa verisuonien laajenemiseen. Hengitettynä typpioksidi aiheuttaa selektiivistä keuhkon verisuonien laajentumista.

INOMax näyttää lisäävän valtimoveren hapen ( $\text{PaO}_2$ ) osapainetta laajentamalla keuhkoverisuonia keuhkon paremmin ventiloituilla alueilla ja kohdistamalla keuhkojen verenvirtauksen pois päin matalan ventilaatio-/perfuusiosuhteen ( $V/Q$ ) alueilta niille alueille, joilla tämä suhde on normaali.

Vastasyntyneiden pysyvä keuhkojen hypertensio (PPHN) ilmenee primaarisena kehityshäiriönä tai muiden tautien, esim. mekoniumaspiraatio-oireyhtymän (MAS), keuhkokuumeen, sepsiksen, hyaliinimembraanitaudin, synnyynnäisen palleatyrän (CDH) ja keuhkojen hypoplasian, toissijaisena tilana. Näissä tiloissa keuhkojen verisuonten vastus on suuri, mikä johtaa toissijaiseen hypoksemiaan veren virratessa oikeasta sydänpuoliskosta vasempaan avoimen valtimotiehyen (ductus arteriosus) ja soikean aukon (foramen ovale) kautta. INOMax parantaa pysyvää keuhkojen hypertensiota sairastavien vastasyntyneiden veren hapettumista (mikä näkyy merkittävistä  $\text{PaO}_2$ -lisäyksistä).

INOMaxin tehokkuutta on tutkittu täysiaikaisilla ja melkein täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on monista eri syistä johtuvaa hypoksista hengityksen vajaatoimintaa.

NINOS-tutkimuksessa 235 vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti 100-prosenttista happea joko typpioksidin kanssa ( $n=114$ ) tai ilman typpioksidia ( $n=121$ ). Suurimmalla osalla alkukonsentraatio oli 20 ppm, josta vieroitetiin pienempiin annoksiin mahdollisuuksien mukaan. Altistuksen keskimääräinen kesto oli 40 tuntia. Tämän satunnaistetun lumelääkekontrolloidun kaksoissokkoutetun tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö typpioksidi-inhalaatiohoito kuolemantapauksia ja/tai kehonulkoisen membraanihapetuksen (ECMO) tarvetta. Jos vastasyntyneillä ei ollut täyttä vastetta 20 ppm:n annoksella, vastetta arvioitiin typpioksidin tai verrokkikaasun 80 ppm:n annoksella. Kuolemantapausten ja/tai ECMO:n aloittamisen (tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri) yhdistetty insidenssi osoitti merkittävää etua typpioksidilla hoidetulle ryhmälle (46 % vs. 64 %,  $p=0,006$ ). Tutkimustulokset osoittivat lisäksi, että suuremmasta typpioksidiannoksesta ei ollut lisähyötyä. Havaittuja haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon kummassakin ryhmässä. Seurantatutkimukset, jotka suoritettiin 18–24 kuukauden iässä, olivat kummallakin ryhmällä samankaltaisia henkisen, motorisen, kuulon ja neurologisen arvioinnin suhteen.

CINRGI-tutkimuksessa 186 täysiaikaiselle tai melkein täysiaikaiselle vastasyntyneelle, joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta ilman keuhkojen hypoplasiaa, annettiin satunnaistetusti joko INOMaxia ( $n=97$ ) tai typpikaasua (plasebo;  $n=89$ ) alkuannoksen ollessa 20 ppm, vieroitus 5 ppm:ään 4–24 tunnissa ja altistuksen keskimääräinen kesto 44 tuntia. Tutkimuksen primaarinen arviointikriteeri oli ECMO:n tarve. INOMaxilla hoidetun ryhmän vastasyntyneet tarvitsivat huomattavasti harvemmin kehonulkoista membraanihapetusta verrokkiryhmään verrattuna (31 % vs. 57 %,  $p<0,001$ ). INOMax-ryhmän hapettuminen oli parantunut merkittävästi  $\text{PaO}_2$ - ja OI-arvoilla sekä alveoliarterioligradientilla mitattuna ( $p<0,001$  kaikille parametreille). INOMaxilla hoidetuista 97 potilaasta kahdella (2 %) lopetettiin hoito  $> 4$  %:n methemoglobiinitasoista johtuen. Haittavaikutusten esiintyvyys ja lukumäärä olivat kummassakin ryhmässä samanlaisia.

Sydänleikkauksessa olevien potilaiden keuhkovaltimopaine kohoaa usein keuhkoverisuonten supistumisen vuoksi. Typpioksidi-inhalaation on soitettu vähentävän selektiivisesti keuhkoverisuonten resistanssia ja alentavan kohonnuttua keuhkovaltimopainetta. Tämä saattaa lisätä oikean kammion ejektiofraktiota. Nämä vaikutukset puolestaan parantavat verenkiertoa ja keuhkoverenkierron hapensaantia.

INOT27-tutkimuksessa 795 keskoselle (sikiöikä  $< 29$  viikkoa), joilla oli hypoksinen hengityksen vajaatoiminta, annettiin satunnaistetusti joko INOMaxia ( $n=395$ ) 5 ppm:n annoksena tai typpikaasua (plasebo;  $n=400$ ). Hoito aloitettiin ensimmäisten 24 elintunnin kuluessa, ja se jatkui vähintään 7–21 päivän ajan. Primaaritulos yhdistetyistä tehopäätepisteistä – kuolema tai BPD – 36 viikon sikiöiässä ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä, vaikka mukauttavana kovarianttina käytettiin sikiöikää ( $p = 0,40$ ) tai syntymäpainoa ( $p = 0,41$ ). Kammionsisäisen verenvuodon kokonaisesiintymä oli 114 (28,9 %) iNO-ryhmässä ja 91 (22,9 %) vastasyntyneiden verrokkiryhmässä. Kuolleiden kokonaismäärä viikolla 36 oli hieman suurempi iNO-ryhmässä – 53/395 (13,4 %) – kuin verrokkiryhmässä, jossa se oli 42/397 (10,6 %). INOT25-tutkimus, jossa tutkittiin iNO:n vaikutuksia hypokseihin keskosiin, ei osoittanut henkiinjäämisen lisääntymistä ilman BPD:tä. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan tutkittu eroa kammionsisäisen verenvuodon tai kuoleman esiintymistiheyden välillä.

BALLR1-tutkimuksessa, jossa myös arvioitiin iNO:n vaikutuksia keskosilla mutta jossa iNO-hoito aloitettiin 7 päivän iässä 20 ppm:n annoksella, todettiin merkittävä nousu henkiin jääneiden vastasyntyneiden määrässä ilman BPD:tä viikon 36 sikiöiässä: 121 (45 %) vs. 95 (35,4 %),  $p < 0,028$ . Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkkejä haittavaikutusten lisääntymisestä.

Typpioksididi reagoi kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia.

Typpioksidimolekyylillä on reaktiivinen siinä olevan parittoman elektronin tähden. Biologisessa kudoksessa typpioksididi saattaa muodostaa peroksinitriittiä ja superoksidia ( $O_2^-$ ), epästabiilia yhdistettä, joka voi aiheuttaa kudovaurioita uusien redox-reaktioiden kautta. Lisäksi typpioksididilla on taipumus yhtyä metalloproteiinien kanssa, ja se voi reagoida myös proteiineja muodostavien nitrosyyliyhdisteiden SH-ryhmien kanssa. Typpioksididista aiheutuvan kudoksen kemiallisen reaktiivisuuden kliinistä merkitystä ei tunneta. Tutkimukset osoittavat, että typpioksididilla on pulmonaalisia farmakodynaamisia vaikutuksia hengitysteiden sisällä jopa 1 ppm:n pitoisuuksilla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset INOmax valmisteen käytöstä kohonnutta keuhkovaltimopainetta tai muita keuhkosairauksia sairastavien kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Typpioksidin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla. Typpioksididi absorboituu systeemisesti inhalaation jälkeen. Suurin osa siitä kulkee keuhkokuohuusuoniston läpi yhtyen hemoglobiiniin, jonka happikykylläisyys on 60–100 %. Tällä happikykylläistystasolla typpioksididi yhtyy pääasiassa oksihemoglobiiniin tuottaen methemoglobiinia ja nitraattia. Matalilla happikykylläistystasoilla typpioksididi voi yhtyä deoksihemoglobiiniin tuottaen tilapäisesti nitrosyylihemoglobiinia, joka muuttuu hapen vaikutuksesta typen oksideiksi ja methemoglobiiniksi. Keuhkoissa typpioksididi voi yhtyä happeen ja veteen tuottaen vastaavasti typpidioksidia ja nitriittiä, joiden yhteisvaikutus oksihemoglobiinin kanssa tuottaa methemoglobiinia ja nitraattia. Siten systeemiseen verenkiertoon pääsevät typpioksidin lopputuotteet ovat pääasiassa methemoglobiinia ja nitraattia.

Methemoglobiinialttiutta on tutkittu ajan ja typpioksidin altistuskonsentraation funktiona vastasyntyneillä, joilla oli hengityksen vajaatoimintaa. Methemoglobiinikonsentraatiot kasvavat typpioksidialtistuksen ensimmäisten 8 tunnin aikana. Keskimääräiset methemoglobiinipitoisuudet pysyivät alle 1 prosentin lumelääkeryhmässä sekä 5 ppm:n ja 20 ppm:n INOmax-ryhmissä, vastaavasti 80 ppm:n INOmax-ryhmässä pitoisuudet olivat noin 5 %:n luokkaa. Yli 7 %:n methemoglobiinitasot saatiin vain potilailla, joille annettiin 80 ppm INOmaxia, kaikkiaan näitä potilaita oli 35 % tästä ryhmästä. Methemoglobiinin huippukonsentraatiot saavutettiin keskimäärin  $10 \pm 9$  (keskihajonta) tunnissa (mediaani 8 tuntia) näillä 13 potilaalla; mutta yksi potilas ylitti 7 % vasta 40 tunnin kuluttua.

Pääasiallisin virtsaan erittynyt typpioksidin metaboliitti oli nitraatti, joka vastasi > 70 % hengitetystä typpioksididiannoksesta. Nitraattia poistuu plasmasta munuaisten kautta lähes glomerulaarisen suodatuksen nopeuksilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutusta on havainnointu vain sellaisilla altistuksilla, jotka ylittävät ihmisen enimmäisaltistuksen riittävän selvästi, eikä niillä ole suurta merkitystä kliinisessä käytössä.

Akuutti toksisuus liittyy anoksiaan, joka johtuu kohonneesta methemoglobiinitasosta.

Typpioksididi on joidenkin koemenetelmien mukaan genotoksista. Karsinogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu näyttöä inhalaatioaltistusten vastatessa enintään suositusannosta (20 ppm) rotilla, joilla altistus aika oli 20 h/vrk enintään kahden vuoden ajan. Suurempia altistuksia ei ole tutkittu.

Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Typpi

### **6.3 Yhteensopimattomuudet**

Hapen vaikutuksesta typpioksidi muodostaa nopeasti NO<sub>2</sub>:ta (ks. kohta 4.5).

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytä kaasupullot sisätiloissa hyvin tuuletetuissa huoneissa tai ulkotiloissa hyvin tuuletetuissa rakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojattuina.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, lämpö- ja sytytyslaitteilta sekä kosteudelta.

#### Säilytys sairaala-apteekissa

Kaasupullot on säilytettävä sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä säilytetään ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidipullojen säilytystä varten.

#### Säilytys osastolla

Kaasupullot on laitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta säiliöt pysyvät pystysuorassa.

#### Kaasupullojen kuljetus

Kaasupulloja on kuljetettava asianmukaisella kalustolla, jotta ne eivät kolhiinnu tai kaadu. Siirrettäessä INOmaxilla hoidettavia potilaita sairaaloiden välillä tai sairaalan sisällä kaasupullot tulee kiinnittää hyvin, jotta ne pysyvät pystysuorassa ja vältetään kaatumisriski tai epähuomiossa tapahtuvat tehon muutokset. Paineensäätimen kiinnitykseen tulee myös kiinnittää erityistä huomiota, jotta vältetään sen mahdolliset toimintahäiriöt.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Pakkauskoot:

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### INOMaxin käyttö-/käsittelyohjeet

Kun INOMax-pullo liitetään antojärjestelmään, on aina varmistettava, että pullon konsentraatio on sama kuin konsentraatio, jolle järjestelmä on tarkoitettu.

Tapaturmien välttämiseksi seuraavia ohjeita on ehdottomasti noudatettava.

- tuotteen moitteeton kunto on tarkastettava ennen käyttöä
- kaasusäiliöt on kiinnitettävä hyvin, jotta vältetään niiden kaatuminen epähuomiossa
- venttiili on avattava täysin käytön ajaksi, mutta sen avaamiseen ei saa käyttää liiallista voimaa
- viallista venttiiliä ei saa käyttää eikä korjata. Palauta jakelijalle / valmistajalle
- sellaista kaasupulloa, jonka venttiiliä ei ole suojattu korkilla tai kuorella, ei saa käyttää
- käytössä tulisi olla ISO 5145 -vaatimusten mukainen erikoisliitântä, jossa on sairaalakäyttöön tarkoitettu 30 mm:n kierre, sekä paineensäädin, joka sallii vähintään 1,5-kertaisesti kaasupullon maksimikäyttöpaineen (155 baaria)
- paineensäädin on puhdistettava typpi-typpioksidiseoksella ennen jokaista uutta käyttökertaa, jotta estetään NO<sub>2</sub>:n sisäänhengitys
- paineensäädintä ei saa kiristää pihdeillä, sillä tiiviste saattaa rumentua

Kaikkien typpioksidin annossa käytettävien välineiden, kuten liittimien, letkujen ja annostelulaitteiden, tulee olla valmistettu materiaalista, joka sopii käytettäväksi kaasun kanssa. Korroosion kannalta antojärjestelmä voidaan jakaa kahteen alueeseen: 1) kaasupullon venttiilistä kostuttimeen (kuivaa kaasua) ja 2) kostuttimesta ulostuloon (kostea kaasua, joka saattaa sisältää typpidioksidia). Testit osoittavat, että kuivia typpioksidiseoksia voidaan käyttää useimpien materiaalien kanssa. Typpidioksidi ja kosteus kuitenkin luovat reaktioherkän atmosfääriin. Metallisista materiaaleista voidaan suositella ainoastaan ruostumatonta terästä. Testattuja polymeerejä, joita voidaan käyttää typpioksidin antojärjestelmissä, ovat mm. polyeteeni (PE) ja polypropeeni (PP). Butyylikumia, polyamidia ja polyuretaania ei saa käyttää. Polytrifluorikloorietyleenä, heksafluoripropeenivinyliideenikopolymeeriä ja polytetrafluorietyeenä on käytetty runsaasti puhtaan typpioksidin ja muiden korroosiota aiheuttavien kaasujen kanssa eikä niiden testausta pidetty tarpeellisena.

Kaasupullon liittäminen jakelupisteeseen, kiinteään verkostoon ja pääteyksiköihin perustuvaan järjestelmään on kielletty.

Yleensä ylimääräisen kaasun poistoon ei ole tarvetta. Työpaikan ilmanlaatu on kuitenkin huomioitava, ja NO- tai NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub>-pitoisuudet eivät saa ylittää kansallisia työssä altistumiselle asetettuja rajoja.



Sairaalahenkilöstön tahattomaan altistumiseen INOmaxille on liittynyt haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Normaalilla venttiilin käsipyörällä varustettuja pulloja ei voida käyttää INOmax DSIR -antojärjestelmän yhteydessä.

Kaasusäiliön hävittämisohjeet

Tyhjää kaasupulloa ei saa hävittää. Kaasupullojen myyjä noutaa tyhjät kaasupullot takaisin.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 1. elokuuta 2001  
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 1. kesäkuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2.)

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen valmisteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan tulee sopia koulutusmateriaalin sisällöstä ja esitystavasta toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan tulee tuotetta markkinoille tuodessaan varmistaa, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, joiden odotetaan käyttävän ja/tai määräävän INOmaxia osana pulmonaalihypertension peri- tai postoperatiivista hoitoa aikuisten ja lasten sydänleikkauksen yhteydessä, ovat saaneet aiheeseen liittyvän koulutuspaketin.

Tietopaketissa on oltava seuraavaa:

- INOmaxin valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste
- koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisia varten.

Koulutusmateriaalin on sisällettävä tiedot seuraavista keskeisistä asioista:

- kimmovasteen (rebound) riski ja varotoimet hoitoa lopetettaessa
- INOmax-hoidon äkillisen lopettamisen riski antojärjestelmän kriittisen vikaantumisen sattuessa sekä ennaltaehkäisevät toimet
- Methemoglobiinitason valvonta
- NO<sub>2</sub>:n muodostuksen valvonta
- potentiaalinen verenvuoto- ja hemostaasihäiriöiden riski
- potentiaaliset riskit, jos samalla käytetään muita verisuonia laajentavia lääkkeitä, jotka toimivat cGMP- tai cAMP-järjestelmän kautta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**2 LITRAN KAASUPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INOmax 400 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu  
Typpioksidi.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Typpioksidia 400 ppm mol/mol.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös typpeä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

2 litran kaasupullo, joka on täytetty 155 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 307 litraa kaasua  
1 baarin paineella 15 °C:ssa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hengitysteihin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vanhemman tai huoltajan on luettava ja ymmärrettävä pakkausselosteessa esitetyt käyttöaiheet ja  
varoitukset ennen lääkkeen antamista lapselle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytetään pystysuorassa hyvin tuuletetuissa tiloissa.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä hävitä tyhjiä tai osittain käytettyjä kaasupulloja. Kaikki kaasupullot on palautettava niiden toimittajalle hävittämistä varten.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/194/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



Ei oleellinen.

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**10 LITRAN KAASUPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INOmax 400 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu  
Typpioksidi.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Typpioksidia 400 ppm mol/mol.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös typpeä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

10 litran kaasupullo, joka on täytetty 155 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 1535 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hengitysteihin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vanhemman tai huoltajan on luettava ja ymmärrettävä pakkausselosteessa esitetyt käyttöaiheet ja varoitukset ennen lääkkeen antamista lapselle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytetään pystysuorassa hyvin tuuletetuissa tiloissa.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä hävitä tyhjiä tai osittain käytettyjä kaasupulloja. Kaikki kaasupullot on palautettava niiden toimittajalle hävittämistä varten.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/194/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**2 LITRAN KAASUPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INOmax 800 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu  
Typpioksidi.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Typpioksidia 800 ppm mol/mol.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös typpeä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

2 litran kaasupullo, joka on täytetty 155 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 307 litraa kaasua  
1 baarin paineella 15 °C:ssa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hengitysteihin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vanhemman tai huoltajan on luettava ja ymmärrettävä pakkausselosteessa esitetyt käyttöaiheet ja  
varoitukset ennen lääkkeen antamista lapselle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytetään pystysuorassa hyvin tuuletetuissa tiloissa.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä hävitä tyhjiä tai osittain käytettyjä kaasupulloja. Kaikki kaasupullot on palautettava niiden toimittajalle hävittämistä varten.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/194/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**10 LITRAN KAASUPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INOmax 800 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu  
Typpioksidi.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Typpioksidia 800 ppm mol/mol.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös typpeä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

10 litran kaasupullo, joka on täytetty 155 baarin absoluuttisella paineella, tuottaa 1535 litraa kaasua 1 baarin paineella 15 °C:ssa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hengitysteihin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vanhemman tai huoltajan on luettava ja ymmärrettävä pakkausselosteessa esitetyt käyttöaiheet ja varoitukset ennen lääkkeen antamista lapselle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Noudata kaikkia painelaitteiden käsittelyä koskevia määräyksiä.



Säilytetään pystysuorassa hyvin tuuletetuissa tiloissa.

Suojaa kaasupullo kolhuilta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä hävitä tyhjiä tai osittain käytettyjä kaasupulloja. Kaikki kaasupullot on palautettava niiden toimittajalle hävittämistä varten.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/194/004

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **INOmax 400 ppm mol/mol -Lääkkeellinen kaasu, puristettu Typpioksidi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä INOmax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INOmaxia
3. Miten INOmaxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. INOmaxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä INOmax on ja mihin sitä käytetään**

INOmax sisältää typpioksidia, ja sitä käytetään

- vastasyntyneiden keuhkojen vajaatoiminnan hoitoon, kun lapsen tilaan liittyy keuhkojen korkea verenpaine. Tätä tilaa nimitetään hypoksiseksi hengitysvajaukseksi. Sisäänhengitettäessä tämä kaasuseos voi parantaa keuhkojen verenkiertoa, mikä saattaa lisätä lapsesi veren hapen määrää.
- korkeasta keuhkoverenpaineesta kärsivien lasten (vastasyntyneistä teini-ikäisiin, 0-17-vuotiaat) ja aikuisten hoitoon sydänleikkauksen yhteydessä. Tämä kaasuseos voi parantaa sydämen toimintaa ja lisätä veren virtausta keuhkojen läpi, mikä voi auttaa lisäämään vereen päätyvän hapen määrää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INOmaxia**

##### **Älä käytä INOmaxia**

- jos olet (potilaana) tai lapsesi (potilaana) on allerginen typpioksidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla (potilaana) tai lapsellasi (potilaana) on epänormaali sydämen verenkierto.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Typpioksidi-inhalaatio ei ole aina välttämättä tehokas hoito, ja muita vaihtoehtoja voidaankin tarvittaessa harkita sinun tai lapsesi hoidossa.

Typpioksidi-inhalaatiohoito voi vaikuttaa veren hapenkuljetuskykyyn. Tätä tarkkaillaan verinäytteiden avulla, ja tarvittaessa inhaloitavaa typpioksidiannosta on pienennettävä.

Typpioksidi voi reagoida kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia, joka voi ärsyttää hengitysteitä. Sinun tai lapsesi lääkäri valvoo typpioksidiarvoja, ja niiden kohotessa INOmax-hoitoa mukautetaan ja vähennetään tarpeen mukaan.

Typpioksidi-inhalaatiohoidolla voi olla lievä vaikutus sinun tai lapsesi verihytaleisiin (ainesosiin, jotka edistävät veren hyytymistä), ja kaikkia verenvuodon ja/tai verenpurkaumien merkkejä on tarkkailtava. Jos havaitse merkkejä tai oireita, jotka voivat viitata verenvuotoon, ota suoraan yhteys lääkäriin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu typpioksidi-inhalaation käytön tehokkuutta hoidettaessa potilaita, joilla on synnynnäinen palleatyrä.

Annettuna vastasyntyneille, joilla on erityinen synnynnäinen sydämen epämuodostuma, typpioksidi-inhalaatiohoito voi heikentää verenkiertoa.

## **Lapset**

INOMaxia ei tulisi käyttää sikiöiältään alle 34-viikkoisten keskosten hoidossa.

## **Muut lääkevalmisteet ja INOMax**

Lääkäri päättää, milloin sinua tai lastasi hoidetaan INOMaxilla ja muilla lääkkeillä ja valvoo hoitoa huolellisesti.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät (potilaana) tai lapsesi (potilaana) käyttää tai olet/on äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien itsehoitolääkkeet.

Jotkut lääkeaineet voivat vaikuttaa veren hapenkuljetuskykyyn. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi prilokaiini (paikallisuudute, jota käytetään kivunlievitykseen pienissä kipua aiheuttavissa toimenpiteissä, kuten ompelussa, sekä pienissä kirurgisissa ja diagnostisissa toimenpiteissä) tai nitroglyseriini (rintakipuun käytettävä lääke). Lääkäri tarkistaa, että veren hapenkuljetuskyky on riittävä käyttäessäsi näitä lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

INOMaxin käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei oleellinen

## **INOMax sisältää typpeä**

### **3. Miten INOMaxia käytetään**

Lastasi hoitava lääkäri päättää oikean INOMax-annoksen ja antaa INOMaxia sinun tai lapsesi keuhkoihin tämän kaasun antamiseen tarkoitettulla laitteistolla. Tämä antojärjestelmä varmistaa sen, että keuhkoihin annetaan oikea määrä typpioksidia, sekoittamalla INOMaxiin happi-/ilmaseosta juuri ennen annostelua.

Sinun tai lapsesi turvallisuuden vuoksi INOMaxin antojärjestelmiin on sovitettu laitteet, joiden avulla keuhkoihin annosteltavan typpioksidin, hapen ja typpidioksidin (typpioksidia ja happea yhdistettäessä muodostuva seos) määrää mitataan jatkuvasti.

Lääkäri päättää, kuinka kauan sinua tai lastasi hoidetaan INOMaxilla.

INOMaxia annetaan 10–20 ppm:n (miljoonasosaa hengitetystä kaasusta) annoksena (enimmäisannos 20 ppm lapsilla ja 40 ppm aikuisilla). Pienin vaikuttava annos määritetään kokeilemalla. Hoitoa tarvitaan yleensä noin 4 päivän ajan vastasyntyneiden keuhkojen vajaatoiminnan hoitoon, kun lapsen tilaan liittyy keuhkojen korkea verenpaine. Korkeasta keuhkoverenpaineesta kärsiville lapsille ja

aikuisille tehtävän sydänleikkauksen yhteydessä INOmaxia annetaan yleensä 24–48 tunnin ajan. INOmax-hoitoa voidaan kuitenkin jatkaa myös pidempään.

### **Jos käytät tai lapsesi käyttää enemmän INOmaxia kuin pitäisi**

Liiallinen sisäänhengitetty typpioksidi voi heikentää veren hapenkuljetuskykyä. Tätä tarkkaillaan verinäytteiden avulla, ja tarvittaessa voidaan harkita INOmax-annoksen pienentämistä ja lapsen veren hapenkuljetuskyvyn parantamista lääkkeillä, kuten C-vitamiinilla tai metyleenisinisellä, tai verensiirrolla.

### **Jos lopetat INOmaxin käytön**

INOmax-hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Alhaista verenpainetta tai keuhkopaineen kimmovaste-tyyppistä (rebound) kohoamista tiedetään esiintyneen silloin, kun INOmax-hoito on lopetettu äkillisesti pienentämättä ensin annosta.

Hoidon loppuvaiheessa lääkäri pienentää hitaasti sinulle tai lapsellesi antamaansa INOmaxin määrää, jotta lapsesi keuhkojen verenkierto pystyy sopeutumaan happeen/ilmaan, jossa ei ole INOmaxia. INOmax-hoidon lopettamisvaihe voi tämän vuoksi kestää päivän tai kaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri tutkii sinut tai lapsesi huolellisesti kaikkien haittavaikutusten varalta.

INOmax-hoidon hyvin yleisiä (*esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä*) haittavaikutuksia:

- Verihiutaleiden niukkuus

INOmax-hoidon yleisiä (*esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä sadasta*) haittavaikutuksia:

- Matala verenpaine, keuhkon ilmattomuus tai ilmarinta.

Haittavaikutuksia, joita voi esiintyä mutta jotka ovat melko harvinaisia (*esiintyy harvemmallakin kuin yhdellä käyttäjällä sadasta mutta vähintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta*):

- Methemoglobiinitason kohoaminen ja siitä aiheutuva hapenkuljetuskyvyn heikentyminen.

Haittavaikutuksia, joita voi esiintyä mutta joiden esiintymistiheys ei ole tiedossa (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Hoidon äkillisestä lopettamisesta aiheutuva bradykardia (sydämen harvalyöntisyys) tai liian matala veren happipitoisuus (happisaturaatio/hypoksemia).
- Päänsärky, huimaus, kuiva kurkku tai hengenahdistus tahattoman typpioksidille altistumisen seurauksena (esim. laitteen tai säiliön vuoto).

Kerro suoraan hoitohenkilöstölle, jos sinulla ilmenee päänsärkyä ollessasi INOmax-hoitoa saavan lapsesi lähellä.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille (senkin jälkeen, kun sinä tai lapsesi lähtee sairaalasta). Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V** luetellun kansallisen

**ilmoitusjärjestelmän kautta.** Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. INOmaxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

INOmaxia saa käyttää ja antaa ainoastaan sairaalahenkilöstö.

- INOmax-pullot on säilytettävä suojattuina putoamisen ja potentiaalisten vahinkojen välttämiseksi.
- INOmaxia saa käyttää ja antaa ainoastaan henkilöstö, joka on saanut erityiskoulutuksen INOmaxin käyttöön ja käsittelyyn.

Noudata kaikkia painesäiliöiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytyksen tulee tapahtua sairaalan erikoisasiantuntijoiden valvonnassa. Säiliöt on varastoitava hyvin tuuletetuissa huoneissa tai hyvin tuuletetuissa ulkorakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojattuina.

**Suojaa kaasusäiliöt kolhiintumiselta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.**

*Säilytys sairaala-apteekissa*

Kaasusäiliöt on varastoitava sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä varastoidaan ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidikaasusäiliöiden varastointia varten.

*Säilytys sairaalan osastolla*

Kaasusäiliöt on sijoitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta säiliöt pysyvät pystysuorassa.

Tyhjää kaasupulloa ei saa hävittää. Kaasupullojen myyjä noutaa tyhjät kaasupullot takaisin.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä INOmax sisältää

Vaikuttava aine on typpioksidi 400 ppm mol/mol. 2 litran kaasupullosta, jonka täyttöpaine on 155 baaria, saadaan 307 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullosta, jonka täyttöpaine on 155 baaria, saadaan 1535 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

Muut aineet ovat typpi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOmeter-laite.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOmeter-laite.

INOmax on 2 litran ja 10 litran alumiinisissa kaasupulloissa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

*Myyntiluvan haltija*  
Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

*Valmistaja*  
Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Linde Gas Belgium N.V.  
Westvaardijk 85  
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 Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
2730 Ballerup  
Tlf: + 45 70 104 103  
healthcare.dk@linde.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GTG plin d.o.o.  
Kalinovac 2/a  
47000 Karlovac  
Tel. +385 47 609 200

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Linde Healthcare  
Linde Gas GmbH  
Modcenterstr.17/ Objekt 1/3.0G  
1110 Wien  
Tel: +43(0)50.4273-2200  
healthcare.at@linde.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

info.hr@gtg-plin.com

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

healthcare.ro@linde.com

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **INOmax 800 ppm mol/mol –Lääkkeellinen kaasu, puristettu Typpioksidi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä INOmax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INOmaxia
3. Miten INOmaxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. INOmaxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Inomax on ja mihin sitä käytetään**

INOmax sisältää typpioksidia, ja sitä käytetään

- vastasyntyneiden keuhkojen vajaatoiminnan hoitoon, kun lapsen tilaan liittyy keuhkojen korkea verenpaine. Tätä tilaa nimitetään hypoksiseksi hengitysvajaukseksi. Sisäänhengitettäessä tämä kaasuseos voi parantaa keuhkojen verenkiertoa, mikä saattaa lisätä lapsesi veren hapen määrää.
- korkeasta keuhkoverenpaineesta kärsivien lasten (vastasyntyneistä teini-ikäisiin, 0-17-vuotiaat) ja aikuisten hoitoon sydänleikkauksen yhteydessä. Tämä kaasuseos voi parantaa sydämen toimintaa ja lisätä veren virtausta keuhkojen läpi, mikä voi auttaa lisäämään vereen päätyvän hapen määrää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INOmaxia**

##### **Älä käytä INOmaxia**

- jos olet (potilaana) tai lapsesi (potilaana) on allerginen typpioksidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle. (lueteltu kohdassa 6.)
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla (potilaana) tai lapsellasi (potilaana) on epänormaali sydämen verenkierto.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Typpioksidi-inhalaatio ei ole aina välttämättä tehokas hoito, ja muita vaihtoehtoja voidaankin tarvittaessa harkita sinun tai lapsesi hoidossa.

Typpioksidi-inhalaatiohoito voi vaikuttaa veren hapenkuljetuskykyyn. Tätä tarkkaillaan verinäytteiden avulla, ja tarvittaessa inhaloitavaa typpioksidiannosta on pienennettävä.

Typpioksidi voi reagoida kemiallisesti hapen kanssa muodostaen typpidioksidia, joka voi ärsyttää hengitysteitä. Sinun tai lapsesi lääkäri valvoo typpioksidiarvoja, ja niiden kohotessa INOmax-hoitoa mukautetaan ja vähennetään tarpeen mukaan.

Typpioksidi-inhalaatiohoidolla voi olla lievä vaikutus sinun tai lapsesi verihitaleisiin (ainesosiin, jotka edistävät veren hyytymistä), ja kaikkia verenvuodon ja/tai verenpurkaumien merkkejä on tarkkailtava. Jos havaitse merkkejä tai oireita, jotka voivat viitata verenvuotoon, ota suoraan yhteys lääkäriin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu typpioksidi-inhalaation käytön tehokkuutta hoidettaessa potilaita, joilla on synnynnäinen palleatyrä.

Annettuna vastasyntyneille, joilla on erityinen synnynnäinen sydämen epämuodostuma, typpioksidi-inhalaatiohoito voi heikentää verenkiertoa.

## **Lapset**

INOMaxia ei tulisi käyttää sikiöiältään alle 34-viikkoisten keskosten hoidossa.

## **Muut lääkevalmisteet ja INOMax**

Lääkäri päättää, milloin sinua tai lastasi hoidetaan INOMaxilla ja muilla lääkkeillä ja valvoo hoitoa huolellisesti.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät (potilaana) tai lapsesi (potilaana) käyttää tai olet/on äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien itsehoitolääkkeet.

Jotkut lääkeaineet voivat vaikuttaa veren hapenkuljetuskykyyn. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi prilokaiini (paikallisuudute, jota käytetään kivunlievitykseen pienissä kipua aiheuttavissa toimenpiteissä, kuten ompelussa, sekä pienissä kirurgisissa ja diagnostisissa toimenpiteissä) tai nitroglyseriini (rintakipuun käytettävä lääke). Lääkäri tarkistaa, että veren hapenkuljetuskyky on riittävä käyttäessäsi näitä lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

INOMaxin käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei oleellinen

## **INOMax sisältää typpeä**

### **3. Miten Inomaxia käytetään**

Lastasi hoitava lääkäri päättää oikean INOMax-annoksen ja antaa INOMaxia sinun tai lapsesi keuhkoihin tämän kaasun antamiseen tarkoitettulla laitteistolla. Tämä antojärjestelmä varmistaa sen, että keuhkoihin annetaan oikea määrä typpioksidia, sekoittamalla INOMaxiin happi-/ilmaseosta juuri ennen annostelua.

Sinun tai lapsesi turvallisuuden vuoksi INOMaxin antojärjestelmiin on sovitettu laitteet, joiden avulla keuhkoihin annosteltavan typpioksidin, hapen ja typpidioksidin (typpioksidia ja happea yhdistettäessä muodostuva seos) määrää mitataan jatkuvasti.

Lääkäri päättää, kuinka kauan sinua tai lastasi hoidetaan INOMaxilla.

INOMaxia annetaan 10–20 ppm:n (miljoonasosaa hengitetystä kaasusta) annoksena (enimmäisannos 20 ppm lapsilla ja 40 ppm aikuisilla). Pienin vaikuttava annos määritetään kokeilemalla. Hoitoa tarvitaan yleensä noin 4 päivän ajan vastasyntyneiden keuhkojen vajaatoiminnan hoitoon, kun lapsen tilaan liittyy keuhkojen korkea verenpaine. Korkeasta keuhkoverenpaineesta kärsiville lapsille ja

aikuisille tehtävän sydänleikkauksen yhteydessä INOmaxia annetaan yleensä 24–48 tunnin ajan. INOmax-hoitoa voidaan kuitenkin jatkaa myös pidempään.

### **Jos käytät tai lapsesi käyttää enemmän INOmaxia kuin pitäisi**

Liiallinen sisäänhengitetty typpioksidi voi heikentää veren hapenkuljetuskykyä. Tätä tarkkaillaan verinäytteiden avulla, ja tarvittaessa voidaan harkita INOmax-annoksen pienentämistä ja lapsen veren hapenkuljetuskyvyn parantamista lääkkeillä, kuten C-vitamiinilla tai metyleenisinisellä, tai verensiirrolla.

### **Jos lopetat INOmaxin käytön**

INOmax-hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Alhaista verenpainetta tai keuhkopaineen kimmovaste-tyyppistä (rebound) kohoamista tiedetään esiintyneen silloin, kun INOmax-hoito on lopetettu äkillisesti pienentämättä ensin annosta.

Hoidon loppuvaiheessa lääkäri pienentää hitaasti sinulle tai lapsellesi antamaansa INOmaxin määrää, jotta lapsesi keuhkojen verenkierto pystyy sopeutumaan happeen/ilmaan, jossa ei ole INOmaxia. INOmax-hoidon lopettamisvaihe voi tämän vuoksi kestää päivän tai kaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri tutkii sinut tai lapsesi huolellisesti kaikkien haittavaikutusten varalta.

INOmax-hoidon hyvin yleisiä (*esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä*) haittavaikutuksia:

- Verihiutaleiden niukkuus

INOmax-hoidon yleisiä (*esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä sadasta*) haittavaikutuksia:

- Matala verenpaine, keuhkon ilmattomuus tai ilmarinta.

Haittavaikutuksia, joita voi esiintyä mutta jotka ovat melko harvinaisia (*esiintyy harvemmallakin kuin yhdellä käyttäjällä sadasta mutta vähintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta*):

- Methemoglobiinitason kohoaminen ja siitä aiheutuva hapenkuljetuskyvyn heikentyminen.

Haittavaikutuksia, joita voi esiintyä mutta joiden esiintymistiheys ei ole tiedossa (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Hoidon äkillisestä lopettamisesta aiheutuva bradykardia (sydämen harvalyöntisyys) tai liian matala veren happipitoisuus (happisaturaatio/hypoksemia).
- Päänsärky, huimaus, kuiva kurkku tai hengenahdistus tahattoman typpioksidille altistumisen seurauksena (esim. laitteen tai säiliön vuoto)..

Kerro suoraan hoitohenkilöstölle, jos sinulla ilmenee päänsärkyä ollessasi INOmax-hoitoa saavan lapsesi lähellä.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille (senkin jälkeen, kun sinä tai lapsesi lähtee sairaalasta). Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V** luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. INOmaxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

INOmaxia saa käyttää ja antaa ainoastaan sairaalahenkilöstö.

- INOmax-pullot on säilytettävä suojattuina putoamisen ja potentiaalisten vahinkojen välttämiseksi.
- INOmaxia saa käyttää ja antaa ainoastaan henkilöstö, joka on saanut erityiskoulutuksen INOmaxin käyttöön ja käsittelyyn.

Noudata kaikkia painesäiliöiden käsittelyä koskevia määräyksiä.

Säilytyksen tulee tapahtua sairaalan erikoisasiantuntijoiden valvonnassa. Säiliöt on varastoitava hyvin tuuletetuissa huoneissa tai hyvin tuuletetuissa ulkorakennuksissa sateelta ja auringonvalolta suojattuina.

**Suojaa kaasusäiliöt kolhiintumiselta, kaatumiselta, hapettumiselta ja helposti syttyviltä materiaaleilta, kosteudelta sekä lämpö- ja sytytyslaitteilta.**

*Säilytys sairaala-apteekissa*

Kaasusäiliöt on varastoitava sellaisessa tuuletetussa puhtaassa lukitussa paikassa, missä varastoidaan ainoastaan lääkekaasuja. Tämän paikan sisällä tulee olla erillinen tila typpioksidikaasusäiliöiden varastointia varten.

*Säilytys sairaalan osastolla*

Kaasusäiliöt on sijoitettava asianmukaisella kalustolla varustettuun paikkaan, jotta säiliöt pysyvät pystysuorassa.

Tyhjää kaasupulloa ei saa hävittää. Kaasupullojen myyjä noutaa tyhjät kaasupullot takaisin.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä INOmax sisältää

Vaikuttava aine on typpioksidi 800 ppm mol/mol. 2 litran kaasupullosta, jonka täyttöpaine on 155 baaria, saadaan 307 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

10 litran kaasupullosta, jonka täyttöpaine on 155 baaria, saadaan 1535 litraa kaasua 1 baarin paineessa 15 °C:ssa.

Muut aineet ovat typpi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

2 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja normaalilla venttiilin käsipyörällä.

10 litran alumiininen kaasupullo (tunnistetaan sinivihreästä pullon hartiaosasta ja valkoisesta pullon rungosta), joka on täytetty 155 baarin paineella, ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla jäännösventtiilillä, jossa on erityisesti inhaloitavalle typpioksidille tarkoitettu ulostuloliitântä, ja venttiilin käsipyörällä, jossa on INOMeter-laite.

INOMax on 2 litran ja 10 litran alumiinisissa kaasupulloissa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

*Myyntiluvan haltija*  
Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Ruotsi

*Valmistaja*  
Linde France  
Z.I. Limay-Porcheville  
3 avenue Ozanne  
78440 Porcheville  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Linde Gas Belgium N.V.  
Westvaardijk 85  
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 Gas A/S  
Lautruphøj 2-6  
2730 Ballerup  
Tlf: + 45 70 104 103  
healthcare.dk@linde.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GTG plin d.o.o.  
Kalinovac 2/a  
47000 Karlovac  
Tel. +385 47 609 200

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



info.hr@gtg-plin.com

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

healthcare.ro@linde.com

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.