

**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

INOmax 400 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nitrogenoksid (NO) 400 ppm mol/mol.

En 2-liters gassbeholder fylt til 155 bars trykk, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

En 10-liters gassbeholder fylt til 155 bars trykk, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk gass, komprimert.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

INOmax, sammen med ventilasjonsstøtte og andre hensiktsmessige virkestoffer, er indisert

- til behandling av nyfødte barn  $\geq 34$  uker gestasjonsalder med hypoksisk respirasjonssvikt assosiert med klinisk eller ekkokardiografisk påvisning av pulmonal hypertensjon. Preparatet benyttes til å forbedre oksygenopptaket og redusere behovet for ekstrakorporeal membranoksygenering.
- som del av behandlingen av peri- og postoperativ pulmonal hypertensjon hos voksne og nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0-17 år i forbindelse med hjerteoperasjon, for selektivt å senke lungearterietrykket og forbedre høyre ventrikkelfunksjon og oksygenering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Nitrogenoksid må foreskrives i samråd med en lege som har erfaring med intensivbehandling av nyfødte. Foreskrivning begrenses til nyfødtavdelinger der det er gitt tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenoksid. INOmax må kun gis når det er foreskrevet av en nyfødtspesialist.

INOmax skal brukes hos ventilerte nyfødte barn som forventes å ha behov for støtte i mer enn 24 timer. INOmax må først brukes etter at respirasjonsstøtten er optimalisert. Dette omfatter optimalisering av respirasjonsvolum/-trykk og lungetilgang (surfaktant, høyfrekvensventilasjon og positivt endeekspirasjonstrykk).

#### Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon

Nitrogenoksid må foreskrives i samråd med en lege som har erfaring med kardiorakal anestesi og intensivbehandling. Foreskrivning bør begrenses til de kardiorakale avdelingene som har fått tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenoksid. INOmax må kun gis når det er foreskrevet av anestesilege eller lege på intensivavdelingen.

#### Dosering

#### Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Maksimal anbefalt dose INOmax er 20 ppm, og denne dosen må ikke overskrides. I de sentrale kliniske forsøkene var startdosen 20 ppm. Så snart som mulig, og innen 4-24 timers behandling, skal dosen reduseres til 5 ppm dersom arterielt oksygenopptak er tilfredsstillende ved denne dosen.

Inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid skal opprettholdes ved 5 ppm inntil det foreligger forbedring i den nyfødtes oksygenopptak, slik at  $\text{FiO}_2$  (fraksjon av innåndet oksygen) er  $<0,60$ .

Behandlingen kan opprettholdes i opptil 96 timer eller til den underliggende mangelen på oksygenmetning er stabilisert, og det nyfødte barnet er klar til å avvendes fra INOmax-behandlingen. Behandlingstiden varierer, men er normalt mindre enn fire dager. Ved manglende respons på inhalert nitrogenoksid, se punkt 4.4.

#### *Avvenning*

Forsøk på avvenning fra INOmax skal gjøres etter at ventilatorstøtten er betydelig redusert, eller etter 96 timers behandling. Når man beslutter å seponere inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid, skal dosen reduseres til 1 ppm i 30 til 60 minutter. Hvis det ikke skjer noen endring i oksygeneringen når INOmax gis ved 1 ppm, skal  $\text{FiO}_2$  økes med 10 %, INOmax seponeres, og den nyfødte overvåkes nøye for tegn på hypoksemi. Hvis oksygeneringen faller til  $> 20 \%$ , skal INOmax-behandlingen gjenopptas ved 5 ppm, og seponering av INOmax-behandlingen revurderes etter 12 til 24 timer. Hvis INOmax ikke kan seponeres i løpet av 4 dager, bør spedbarnet få grundig diagnostisk utredning med henblikk på andre sykdommer.

#### *Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon*

INOmax bør kun brukes etter at konservativ støtte er optimalisert. I kliniske studier er INOmax gitt i tillegg til andre standardbehandlinger i den perioperative situasjonen, inkludert inotropiske og vasoaktive legemidler. INOmax skal gis under tett overvåking av hemodynamikk og oksygenering.

#### *Nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0-17 år*

Startdosen med inhalert nitrogenoksid er 10 ppm (part per million) inhalert gass. Dosen kan økes opp til 20 ppm dersom lavere dose ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. Laveste effektive dose bør gis og dosen bør reduseres til 5 ppm forutsatt at det pulmonale arteriestrykket og den systemiske arterieoksygeneringen er tilstrekkelige ved denne lavere dosen.

Kliniske data som støtter den foreslåtte dosen i aldersgruppen 12-17 år, er begrenset.

#### *Voksne*

Startdosen med inhalert nitrogenoksid er 20 ppm (part per million) inhalert gass. Dosen kan økes opp til 40 ppm dersom den lavere dosen ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. Laveste effektive dose bør gis og dosen bør reduseres til 5 ppm forutsatt at det pulmonale arteriestrykket og den systemiske arterieoksygeneringen er tilstrekkelige ved denne lavere dosen.

Effektene av inhalert nitrogenoksid er raskt innsettende. Reduksjon i pulmonalt arteriestrykk og forbedret oksygenering observeres innen 5-20 minutter. Ved utilstrekkelig respons kan dosen titreres etter minimum 10 minutter.

Hvis ingen positive fysiologiske effekter observeres innen 30 minutter med innledende behandling, bør man overveie å seponere behandlingen.

Behandlingen kan initieres på hvilket som helst tidspunkt i den perioperative perioden for å senke pulmonalt trykk. I kliniske studier ble ofte behandlingen initiert før separasjon fra kardiopulmonalt bypass. Inhalert NO har blitt gitt i perioder opp til 7 dager i en perioperativ situasjon, men vanlig behandlingstid er 24-48 timer.

### *Avvenning*

Forsøk på avvenning fra INOmax bør påbegynnes så snart hemodynamikken er stabilisert sammen med avvenning fra ventilator og inotropisk støtte. Avslutning av inhalert nitrogenoksidbehandling bør utføres trinnvis. Dosen bør reduseres trinnvis til 1 ppm i 30 minutter under tett overvåking av systemisk og sentralt trykk, og så skrur av.

Seponering bør forsøkes minst hver 12. time når pasienten er stabil på en lav dose av INOmax.

En for rask avvenning fra inhalert nitrogenoksid medfører risiko for en rebound økning i pulmonalt arterietrykk med påfølgende sirkulatorisk ustabilitet.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerheten og effekt av INOmax hos premature spedbarn mindre enn 34 uker gestasjonsalder har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Til endotrakeopulmonal bruk.

Nitrogenoksid gis til pasienten via mekanisk ventilasjon etter fortykning med en oksygen/luftblanding ved hjelp av godkjent (CE-merket) tilførselssystem for nitrogenoksid. Når man setter opp systemet før behandlingen tar til, sørg for at systemet er stilt inn i overensstemmelse med sylinderens gasskonsentrasjon.

Tilførselssystemet må gi en konstant inhalert INOmax-konsentrasjon uavhengig av ventilatoren. Med en nyfødtespirator med kontinuerlig flow kan man oppnå dette ved infusjon av en lav flow INOmax i inspirasjonsdelen av respiratorkretsen. Nyfødventilering med intermitterende flow kan medføre forhøyninger (spikes) i konsentrasjonen av nitrogenoksid. Tilførselssystemer for nitrogenoksid med intermitterende flowventilasjon må være tilstrekkelig for å unngå forhøyninger (spikes) i nitrogenoksidkonsentrasjonen.

Innpustet INOmax-konsentrasjon må måles kontinuerlig i inspirasjonsdelen av kretsen tett ved pasienten. Konsentrasjonen av nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>) og FiO<sub>2</sub> må også måles samme sted ved hjelp av kalibrert og godkjent (CE-merket) overvåkingsutstyr. For pasientens sikkerhet må det settes riktig alarm for INOmax ( $\pm 2$  ppm av foreskrevet dose), NO<sub>2</sub> (1 ppm) og FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Trykket i INOmax-gassbeholder må være synlig, slik at det skal være mulig å skifte gassbeholder til rett tid uten utilsiktet behandlingsavbrudd. Utskiftningsgassbeholder må være lett tilgjengelige. INOmax behandling må være tilgjengelig ved manuell ventilasjon, for eksempel ved suging, pasienttransport og gjenopplivning.

Skulle det oppstå systemsvikt eller strømavbrudd, skal det finnes tilgjengelig strømforsyning via et backup-batteri og et ekstra tilførselssystem for nitrogenoksid. Strømtilførselen til overvåkingsutstyret skal være uavhengig av at tilførselssystemet fungerer.

I arbeidsmiljøloven er det definert en øvre grense for hvor mye nitrogenoksid en person kan utsettes for (gjennomsnittseksposering). Denne grensen er satt til 25 ppm i 8 timer (30 mg/m<sup>3</sup>) i de fleste land, og tilsvarende øvre grense for NO<sub>2</sub> er 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

### *Opplæring i bruk av utstyret*

Følgende hovedelementer må inngå i opplæringen av sykehuspersonell:

Korrekt oppsett og tilkopling

- Oppkopling av gassbeholder og tilkopling til pasientens respiratorkrets.

Drift

- En sjekklister skal gjennomgås før bruk. (En rekke obligatoriske trinn utføres middelbart før systemet tas i bruk for å sikre at det fungerer riktig, og at det er tømt for NO<sub>2</sub>.)

- Systemet skal stilles inn med riktig konsentrasjon nitrogenoksid som skal gis.
- NO<sub>2</sub>- og O<sub>2</sub>-monitører skal stilles inn med øvre og nedre alarmgrense.
- Det manuelle reservetilførselssystemet skal gjennomgås.
- Sjekk fremgangsmåte for korrekt utskifting av gassbeholder og tømme-system.
- Alarmer for feilsøking.
- Kalibrering av NO<sub>2</sub>- og O<sub>2</sub>-monitører.
- Fremgangsmåten ved den månedlige kontrollen av systemet gjennomgås.

#### *Slik overvåkes dannelsen av methemoglobin (MetHb)*

Det er kjent at nyfødte og spedbarn har redusert MetHb reduktaseaktivitet sammenlignet med voksne. Methemoglobinnivået skal måles senest en time etter behandlingsstart med INOmax. Det skjer ved hjelp av en analysator som med sikkerhet kan skjelne mellom fosterhemoglobin og methemoglobin. Hvis nivået er > 2,5 %, skal INOmax-dosen reduseres, og man kan vurdere å gi legemidler med reduserende virkning, for eksempel metylenblått. Selv om det er uvanlig å se noen signifikant økning i methemoglobinnivået hvis første måling er lav, kan det være fornuftig å gjenta målingen av methemoglobin hver eller annenhver dag.

Hos voksne som blir hjerteoperert bør methemoglobinnivået måles innen en time fra initiering av behandlingen med INOmax. Dersom andelen methemoglobin øker til et nivå som potensielt går på bekostning av tilstrekkelig oksygentilførsel, bør INOmax-dosen senkes og man kan vurdere å gi legemidler med reduserende virkning som metylenblått.

#### *Slik overvåkes dannelsen av nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>)*

Rett før behandling av den enkelte pasient må man tømme systemet for NO<sub>2</sub> med korrekt fremgangsmåte. NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen skal holdes så lav som mulig og alltid < 0,5 ppm. Hvis NO<sub>2</sub> er > 0,5 ppm, må tilførselssystemet kontrolleres for å se om det fungerer slik det skal. Analyseutstyret for NO<sub>2</sub> bør kalibreres på nytt, og INOmax og/eller FiO<sub>2</sub> bør om mulig reduseres. Dersom det skjer en uventet endring i INOmax-konsentrasjonen, må tilførselssystemet kontrolleres og analyseutstyret kalibreres på nytt.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Nyfødte med kjent avhengighet av høyre-til-venstre-shunt eller signifikant venstre-til-høyre-shunt av blodet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Utilstrekkelig respons

Dersom man mener at klinisk respons er utilstrekkelig 4-6 timer etter behandlingsstart med INOmax, må man overveie følgende. For pasienter som skal henvises til et annet sykehus, må tilgjengeligheten av nitrogenoksid under transport være sikret, slik at man unngår at tilstanden forverres fordi det plutselig ikke er mer INOmax igjen. Livredning, som for eksempel ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation), hvor dette er tilgjengelig, må overveies ved fortsatt forverring eller ingen forbedring. Kriteriene må defineres basert på lokale forhold.

#### Spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske forsøk er det ikke vist noen effekt ved bruk av inhalert NO hos pasienter med medfødt diafragmabrokk.

Behandling med inhalert nitrogenoksid kan forverre hjerteinsuffisiens i en situasjon med venstre-til-høyre-shunt. Dette skyldes uønsket pulmonal vasodilatasjon forårsaket av inhalert nitrogenoksid som fører til ytterligere økning av allerede eksisterende pulmonal hyperperfusjon og potensielt kan føre til forward eller backward failure. Det anbefales derfor at det utføres pulmonal arteriekateterisering eller ekkokardiografisk undersøkelse av sentral hemodynamikk før det blir gitt nitrogenoksid. Inhalert nitrogenoksid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med komplekse hjertedefekter, der høyt trykk i lungearterien er viktig for å opprettholde sirkulasjon.

Inhalert nitrogenoksid bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med kompromitterende venstre ventrikkelfunksjon og økt pulmonalt kapillærtrykk (PCWP) ved baseline siden de kan ha høyere risiko for å utvikle hjertesvikt (f.eks. lungeødem).

#### Seponering av behandling:

INOmax-dosen må ikke seponeres brått, da dette kan føre til økning i PAP (trykkstigning i lungekretsløpet) og/eller forverring av blodoksygeneringen (PaO<sub>2</sub>). Forverring i oksygenering og økning i PAP kan også oppstå hos nyfødte barn som ikke viser synlig respons på INOmax. Avvenning fra inhalert nitrogenoksid må utføres med forsiktighet. Pasienter som skal transporteres til annet behandlingssted for tilleggsbehandling, og som fortsatt skal få inhalert nitrogenoksid, må sikres kontinuerlig tilførsel av nitrogenoksid også under transporten. Legen skal ha tilgang til et ekstra tilførselsystem for nitrogenoksid ved sykesengen.

#### Dannelse av methemoglobin

Store deler av nitrogenoksidet som inhaleres, absorberes systemisk. De sluttproduktene som går inn i den systemiske sirkulasjonen, er hovedsakelig methemoglobin og nitrat. Konsentrasjonene av methemoglobin i blodet bør overvåkes (se punkt 4.2).

#### Dannelse av NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub> dannes raskt i gassblandinger som inneholder nitrogenoksid og O<sub>2</sub>, og nitrogenoksid kan på denne måten føre til betennelse og skader i luftveiene. Dosen med nitrogenoksid må reduseres hvis konsentrasjonen av NO<sub>2</sub> overskrider 0,5 ppm.

#### Virkning på blodplatene

Dyremodeller har vist at nitrogenoksid kan påvirke hemostase, noe som fører til økt blødningstid. Data for voksne mennesker er motstridende, og det har ikke vært noen økning i blødningsskade i randomiserte, kontrollerte studier hos fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt.

Jevnlig overvåkning av hemostase og måling av blødningstid anbefales under administrering av INOmax i mer enn 24 timer til pasienter med funksjonelle eller kvantitative blodplate-anomalier, lav koagulasjonsfaktor eller som får behandling med antikoagulantia.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler som brukes ved behandling av hypoksisk respirasjonssvikt, kan ikke utelukkes ut fra tilgjengelige data. Det kan være en additiv effekt ved INOmax med hensyn til faren for å utvikle methemoglobinemi med nitrogenoksid i donorstoffer, herunder natrium-nitroprussid og nitroglyserin. INOmax har vært gitt problemfritt sammen med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og høyfrekvensventilering.

Kombinert bruk med andre vasodilatorer (f.eks. sildenafil) er ikke undersøkt i stor utstrekning. Tilgjengelige data antyder tilleggseffekter på sentral sirkulasjon, pulmonalt arteriestrykk og ytelse i høyre ventrikel. Kombinert bruk av inhalert nitrogenoksid sammen med andre vasodilatorer som virker ved cGMP- eller cAMP-systemene, bør gjøres med forsiktighet.

Det er en økt risiko for methemoglobindannelse dersom legemidler med en kjent evne til å øke methemoglobinkonsentrasjonen blir gitt samtidig med nitrogenoksid (f.eks. alkylnitrater og sulfonamider). Stoffer som er kjent for å forårsake økt methemoglobinnivå, må derfor brukes med forsiktighet ved behandling med inhalert nitrogenoksid. Prilokain som administreres oralt, parenteralt eller topisk, kan forårsake methemoglobinemi. En må utvise forsiktighet dersom INOmax gis samtidig med legemidler som inneholder prilokain.

Når oksygen er til stede, oksideres nitrogenoksid raskt til derivater som er toksiske for bronkialepitelet og alveolokapillær membranen. Det er særlig nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>) som dannes, og dette kan forårsake betennelse og skader i luftveiene. Det foreligger også data fra dyr som tyder på økt

mottakelighet for luftveisinfeksjon etter eksponering for lave nivåer av NO<sub>2</sub>. Ved behandling med nitrogenoksid skal NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen være < 0,5 ppm i doseringsrområdet for nitrogenoksid < 20 ppm. Hvis NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen på noe tidspunkt overstiger 1 ppm, må nitrogenoksid-dosen øyeblikkelig reduseres. Se punkt 4.2 for informasjon om overvåking av NO<sub>2</sub>.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitrogenoksid hos gravide kvinner. Risikoen for mennesker er ukjent.

Det er ukjent om nitrogenoksid utskilles i morsmelken.

INOmax bør ikke brukes under graviditet eller amming

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Brå seponering av inhalert nitrogenoksid kan forårsake en «rebound»-reaksjon, dvs. en nedgang i oksygenering og en økning i sentralt trykk og påfølgende nedgang i systemisk blodtrykk. Rebound-reaksjonen er den vanligste bivirkningen forbundet med klinisk bruk av INOmax. Rebound kan opptre både tidlig og sent i behandlingen.

I en klinisk studie (NINOS) var behandlingsgruppene like med hensyn til forekomst og alvorlighetsgrad av intrakranial blødning, grad IV-blødning, periventrikulær leukomalacia, cerebralt infarkt, anfall som krever behandling med antikonvulsiva, pulmonær blødning og gastrointestinal blødning.

##### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger som er rapportert ved bruk av INOmax i enten CINRGI-undersøkelsen som omfattet 212 nyfødte, eller erfaring hos nyfødte (<1 måned gamle) etter markedsføring. De angitte frekvenskategoriene bruker følgende konvensjon: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Systemorgan klasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombo-cytopeni <sup>a</sup>	-	Methemo-globinemi <sup>a</sup>	-	-	-
Hjerte-sykdommer	-	-	-	-	-	Bradykardi <sup>b</sup> (etter plutselig seponering av behandling)
Kar-sykdommer	-	Hypo-tensjon <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og	-	Atelektase <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoksi <sup>b,d</sup> Dyspné <sup>c</sup> Ubehag i brystet <sup>c</sup>

<b>mediastinum</b>						Tørr hals <sup>c</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	-	-	-	-	-	Hodepine <sup>c</sup> Svimmelhet <sup>c</sup>

a: Identifisert i den kliniske undersøkelsen

b: Identifisert via erfaringer etter markedsføring.

c. Identifisert via erfaringer etter markedsføring, erfart av helsepersonell i forbindelse med utilsiktet eksponering.

d. Legemiddellovervåkningssystem (PMSS) data, virkninger forbundet med akutt seponering av legemiddelet og/eller feil med tilførselssystemet. Raske reboundreaksjoner som for eksempel intensivert pulmonær vasokonstriksjon og hypksia etter brå seponring av inhalert nitrogenoksid, er beskrevet, noe som fremskynder kardiovaskulærkollaps.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Behandling med inhalert nitrogenoksid kan forårsake en økning i methemoglobin.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdose med INOmax viser seg ved økning i methemoglobin og NO<sub>2</sub>. Økt NO<sub>2</sub> kan forårsake akutt lungeskade. Økninger i methemoglobinemi reduserer sirkulasjonens evne til å distribuere oksygen. I kliniske studier ble NO<sub>2</sub> -nivåer > 3 ppm eller methemoglobinnivåer > 7 % behandlet ved dosereduksjon eller seponering av INOmax.

Methemoglobinemi som ikke forbedres etter reduksjon eller seponering, kan behandles med intravenøs C-vitamin, intravenøs metylenblått eller med blodoverføring, avhengig av klinisk situasjon.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode R07AX01

Nitrogenoksid produseres av mange celler i kroppen. Det slakker den vaskulær glatt muskulatur ved at den binder seg til hem-delen av cytosolisk guanylatsyklase, aktiverer guanylatsyklase og øker intracellulære nivåer av sykklisk guanosin 3',5'-monofosfat, som så fører til vasodilatasjon. Når nitrogenoksid inhaleres, medfører det selektiv pulmonær vasodilatasjon.

INOmax synes å øke deltrykket av arterielt oksygen (PaO<sub>2</sub>) ved å dilatere lungeårene i bedre ventilerte områder i lungene og redistribuere den pulmonære blodstrømmen bort fra lungeområder med lavt ventilasjon/perfusjons- (V/Q) forhold, til områder med normale forhold.

Persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) oppstår som en primær utviklingsdefekt, eller som en sekundær tilstand til andre sykdommer, som mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS), lungebetennelse, sepsis, hyalinmembran sykdom, medfødt diafragmabrokk (CDH) og pulmonal hypoplasia. I disse tilstandene er den pulmonale vaskulærresistensen (PVR) høy, noe som fører til hypoksemi sekundært til høyre-til-venstre-shunt av blodet gjennom ductus arteriosus og foramen ovale. Hos nyfødte med PPHN kan INOmax gi bedre oksygenopptak (indisert av signifikante økninger i PaO<sub>2</sub>).



Effekten ved INOmax er undersøkt hos fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt av varierende etiologi.

I NINOS-forsøket ble 235 nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt randomisert til å motta 100 % O<sub>2</sub> med (n=114) eller uten (n=121) nitrogenoksid. De fleste fikk en startkonsentrasjon på 20 ppm med avvenning, om mulig, til lavere doser med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 40 timer. Målet med dette dobbelblinde, randomiserte og placebokontrollerte forsøket var å fastslå hvorvidt inhalert nitrogenoksid reduserte forekomsten av død og/eller initiering av ekstrakorporal membranoksygenering ECMO. Nyfødte med mindre enn full respons ved 20 ppm ble evaluert for en respons ved 80 ppm nitrogenoksid eller kontrollgass. Den kombinerte insidensen av død og/eller initiering av ECMO (det prospektivt definerte primærendepunktet) viste en signifikant fordel for gruppen som fikk nitrogenoksid (46 % mot 64 %, p = 0,006). Dataene tydet dessuten på at en høyere dose nitrogenoksid ikke gir noen tilleggseffekt. Rapporterte bivirkninger oppsto ved liknende forekomst i begge grupper. Oppfølgingsundersøkelser ved 18-24 måneders alder viste likhet for de to gruppene når det gjaldt mentale, motoriske, audiologiske og nevrologiske evalueringer.

I CINRGI-forsøket ble 186 fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt og uten lungehypoplasi randomisert til å motta enten INOmax (n = 97) eller nitrogengass (placebo; n = 89) med en startdose på 20 ppm og reduksjon til 5 ppm over 4 til 24 timer med median eksponeringsvarighet på 44 timer. Det prospektivt definerte primærendepunktet var initiering av ECMO. Det var signifikant færre nyfødte i INOmax-gruppen som trengte ECMO sammenliknet med kontrollgruppen (hhv. 31 % og 57 %, p < 0,001). INOmax-gruppen hadde signifikant bedre oksygenering målt ved PaO<sub>2</sub>, OI og alveolær-arteriell gradient (p < 0,001 for alle parametere). Av de 97 pasientene som ble behandlet med INOmax, ble 2 (2 %) tatt ut av behandlingen fordi de viste methemoglobinnivåer > 4 %. Når det gjaldt bivirkninger, var hyppighet og antall likt i de to gruppene.

Hos pasienter som gjennomgår hjerteroperasjon sees ofte en økning i pulmonalt arteriestrykk pga. pulmonal vasokonstriksjon. Inhalert nitrogenoksid er vist å selektivt redusere pulmonal vaskulær motstand og redusere det økte pulmonale arteriestrykket. Dette kan øke den høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon. Disse effektene fører så til forbedret blodsirkulasjon og oksygenering i den pulmonale sirkulasjonen.

I INOT27-studien ble 795 for tidlig fødte barn (GA < 29 uker) med hypoksisk respirasjonssvikt randomisert til å få enten INOmax (n=395) i en dose på 5 ppm eller nitrogen (placebo n=400) med start i løpet de første 24 timene etter fødsel og behandling i minst 7 dager og opp til 21 dager. Det primære resultatet for de kombinerte effektendepunktene for død eller bronkopulmonell dysplasi (BPD) ved 36 uker GA, var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, selv med justering for gestasjonsalder som en kovariat (p=0,40), eller med fødselsvekt som en kovariat (p=0,41). Samlet forekomst av intraventrikulær blødning var 114 (28,9 %) blant dem som ble behandlet med iNO sammenliknet med 91 (22,9 %) blant de nyfødte i kontrollgruppen. Samlet antall dødsfall ved uke 36 var litt høyere i iNO-gruppen: 53/395 (13,4 %) sammenliknet med kontrollgruppen 42/397 (10,6 %). INOT25-studien, som undersøkte effektene av iNO hos hypoksiske for tidlig fødte barn, viste ikke forbedring hos levende nyfødte uten BPD. Ingen forskjeller i forekomsten av IVH eller dødsfall ble imidlertid observert i denne studien. I BALLR1-studien, som også vurderte effektene av iNO hos for tidlig fødte barn, men som begynte med iNO ved 7 dager og med en dose på 20 ppm, ble det påvist en signifikant økning i antall levende nyfødte uten BPD i gestasjonsuke 36, 121 (45 % vs. 95 (35,4 %) p < 0,028. Ingen tegn til økning i bivirkninger ble notert i denne studien.

Nitrogenoksid reagerer kjemisk med oksygen, og danner nitrogendioksid.

Nitrogenoksid har et uparet elektron som gjør molekylet reaktivt. I biologisk vev kan nitrogenoksid danne peroksnitritt med superoksid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), en ustabil forbindelse som kan forårsake skade i vev gjennom ytterligere redoksreaksjoner. Dessuten har nitrogenoksid en affinitet til metallproteiner og kan også reagere med SH-grupper i proteindannende nitrosylforbindelser. Den kliniske betydning av nitrogenoksidets kjemiske reaktivitet i vev er ukjent. Studier viser at nitrogenoksid har farmakodynamiske effekter i lungene ved så lave luftveiskonsentrasjoner som 1 ppm.

Det europeiske legemiddelkontor har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INOmax i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen i persistent pulmonal hypertensjon og andre pulmonale hjertesykdommer. Se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Nitrogenoksidets farmakokinetikk har vært undersøkt hos voksne. Nitrogenoksid absorberes systemisk etter inhalering. Det meste passerer kapillærene i lungene, der det reagerer med hemoglobin som er 60 % til 100 % oksygenmettet. På dette oksygenmetningsnivået reagerer nitrogenoksid hovedsakelig med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrat. Ved lav oksygenmetning kan nitrogenoksid reagere med deoksyhemoglobin og midlertidig danne nitrosylhemoglobin, som omdannes til nitrogenoksider og methemoglobin når det utsettes for oksygen. Innenfor pulmonalsystemet kan nitrogenoksid inngå forbindelse med oksygen og vann og produsere henholdsvis nitrogendioksid og nitritt, som reagerer med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrat. Dermed blir sluttproduktet som går inn i den systemiske sirkulasjonen, hovedsakelig methemoglobin og nitrat.

Methemoglobindisposisjon har vært undersøkt som en funksjon av tid og konsentrasjon av nitrogenoksideksponering hos nyfødte med respirasjonssvikt. Methemoglobinkonsentrasjoner øker i de første 8 timene man utsettes for nitrogenoksid. Gjennomsnittlige methemoglobinnivåer holdt seg under 1 % i placebogruppen og i de gruppene som fikk INOmax ved 5 ppm og 20 ppm, men nådde ca. 5 % i den gruppen som fikk INOmax ved 80 ppm. Methemoglobinnivåer > 7 % fikk bare pasienter som fikk INOmax ved 80 ppm; de utgjorde 35 % av denne gruppen. Gjennomsnittstid før oppnådd høyeste methemoglobinnivå var  $10 \pm 9$  (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 pasientene, men én pasient kom ikke over 7 % før etter 40 timer.

Nitrat har vist seg å være den mest fremtredende nitrogenoksidmetabolitten som utskilles i urin, og utgjør > 70 % av nitrogenoksidet som inhaleres. Nitrat utskilles via nyrene i hastigheter som nærmer seg hastigheten i glomerulær filtrasjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I ikke-kliniske studier ble det kun observert effekter ved eksponeringer tilstrekkelig langt over den maksimale humane eksponeringen, slik at det indikerer liten klinisk relevans.

Akutt toksisitet er relatert til anoksi på grunn av forhøyede methemoglobinnivåer.

Nitrogenoksid er gentoksisk i noen testsystemer. Det ble ikke observert tegn på karsinogen effekt ved inhalasjonseksponering for opptil anbefalt dose (20 ppm) hos rotter i 20 t/dag i opptil to år. Høyere eksponeringer er ikke undersøkt.

Ingen reproduksjonstoksisitetsstudier er utført.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Nitrogen

## **6.2 Uforlikeligheter**

NO danner raskt NO<sub>2</sub> når oksygen er til stede (se punkt 4.5).

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Alle lover og regler som gjelder håndtering av trykkbeholdere, må følges.

Gassbeholderne skal oppbevares innendørs i godt ventilerte lokaler, eller utendørs i ventilerte skur med godt vern mot regn og direkte sollys.

Gassbeholderne må ikke bli utsatt for støt, fall, oksiderende og brennbare materialer, fuktighet, varmekilder og antenning.

### Oppbevaring på apotekets lager

Gassbeholderne skal oppbevares på et luftig og rent sted som skal være låst, og som bare skal brukes til oppbevaring av medisinsk gass. På dette stedet skal det settes av et eget område der det bare skal oppbevares nitrogenoksid gassbeholdere.

### Oppbevaring i medisinsk avdeling

Gassbeholderne skal plasseres et sted som er utstyrt slik at den kan holdes stående.

### Transport av gassbeholdere

Gassbeholderne skal transporteres på en slik måte at de ikke blir utsatt for støt og fall.

Når pasienter som er under behandling med INOmax skal fraktes fra et sykehus til et annet, eller transporteres internt i sykehuset, må gassbeholdere være godt festet i stående stilling, og må ikke utsettes for fall eller utilsiktet endring i gasstilførselen. Man bør også sørge spesielt for at trykkregulatoren er festet, slik at svikt unngås.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Bruk/håndtering av INOmax

Ved oppkobling av INOmax-sylindren til tilførselssystemet, sørg alltid for at sylinderkonsentrasjonen er av samme konsentrasjon som systemet er beregnet for.

For å forhindre uhell må følgende instruksjoner respekteres fullt ut.

- Kontroller at materiellet er i god stand før bruk.
- Fest gassbeholderne godt under oppbevaring, slik at de ikke faller.
- Ventilen bør være helt åpen når den brukes, men må ikke åpnes med makt.
- En defekt ventil skal hverken brukes eller repareres. Returner tilbake til distributør/producent.
- Hvis det ikke er lokk eller dekke over ventilen, må ikke gassbeholderen tas i bruk.

- Bruk bare en spesiell kopling med 30 mm gjenger til medisinsk bruk i samsvar med ISO 5145, og en trykkregulator som kan gi trykk lik minst 1,5 ganger maksimalt driftstrykk (155 bar) i gassbeholderen.
- Trykkregulatoren skal på forhånd renses for nitrogen/nitrogenoksidblandingen hver gang den skal brukes, for å hindre innånding av NO<sub>2</sub>.
- Trykkregulatoren skal ikke strammes med tang. Det kan ødelegge pakningen.

Alt utstyr som brukes ved tilførsel av nitrogenoksid – herunder koblinger, rør og kretser – må være laget av materialer som er kompatible med gassen. Fra et korrosjonssynspunkt kan tilførselssystemet deles i to soner: 1) Fra gassbeholderventilen til fukteren (tørr gass) og 2) fra fukteren til utløpet (fuktig gass som kan inneholde NO<sub>2</sub>). Tester viser at tørre NO-blandinger kan brukes sammen med de fleste materialer. Imidlertid skaper nitrogendioksid og fuktighet et aggressivt miljø. Av metaller kan bare rustfritt stål anbefales. Når det gjelder polymerer, er polyetylen (PE) og polypropylen (PP) testet og kan brukes i tilførselssystemer for nitrogenoksid. Butylgummi, polyamid og polyuretan skal ikke brukes. Polytrifluorkloretylen, heksafluorpropen-vinyliden-kopolymer og polytetrafluoretylen har vært brukt mye sammen med rent nitrogenoksid og andre korroderende gasser. De ble ansett som så inerte at det ikke var nødvendig å teste dem.

Det er forbudt å installere rørsystemer for nitrogenoksid med leveringsstasjon for gassbeholder, fast nettverk og terminalenheter.

Utsug av overskytende gass er generelt ikke nødvendig, men luftkvaliteten på arbeidssstedet bør overvåkes, og sporkonsentrasjonene av NO eller NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> må ikke overstige nasjonale yrkesmessige grenseverdier. Utsiktet eksponering for INOmax hos sykehuspersonell har vært forbundet med bivirkninger (se pkt. 4.8).

Sylindere med standard ventilratt kan ikke brukes med tilførselssystemet INOmax DSIR.

#### Kassering av gassbeholder

Tomme gassbeholdere må ikke kastes. De blir hentet av leverandøren.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/001/NO, EU/1/01/194/002/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første MT: 01/08/2001  
Siste fornyelse: 01/06/2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

INOmax 800 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nitrogenoksid (NO) 800 ppm mol/mol.

En 2-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

En 10-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk gass, komprimert.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

INOmax, sammen med ventilasjonsstøtte og andre hensiktsmessige virkestoffer, er indisert

- til behandling av nyfødte barn  $\geq 34$  uker gestasjonsalder med hypoksisk respirasjonssvikt assosiert med klinisk eller ekkokardiografisk påvisning av pulmonal hypertensjon. Preparatet benyttes til å forbedre oksygenopptaket og redusere behovet for ekstrakorporal membranoksygenering.
- som del av behandlingen av peri- og postoperativ pulmonal hypertensjon hos voksne og nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0-17 år i forbindelse med hjerteoperasjon, for selektivt å senke lungearterietrykket og forbedre høyre ventrikkelfunksjon og oksygenering.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Nitrogenoksid må foreskrives i samråd med en lege som har erfaring med intensivbehandling av nyfødte. Foreskrivning begrenses til nyfødtavdelinger der det er gitt tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenoksid. INOmax må kun gis når det er foreskrevet av en nyfødtspesialist.

INOmax skal brukes hos ventilerte nyfødte barn som forventes å ha behov for støtte i mer enn 24 timer. INOmax må først brukes etter at respirasjonsstøtten er optimalisert. Dette omfatter optimalisering av respirasjonsvolum/-trykk og lungetilgang (surfaktant, høyfrekvensventilasjon og positivt endeekspirasjonstrykk).

#### Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon

Nitrogenoksid må foreskrives i samråd med en lege som har erfaring med kardiotorakal anestesi og intensivbehandling. Foreskrivning bør begrenses til de kardiotorakale avdelingene som har fått tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenoksid. INOmax må kun gis når det er foreskrevet av anestesilege eller lege på intensivavdelingen.

#### Dosering

#### Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Maksimal anbefalt dose INOmax er 20 ppm, og denne dosen må ikke overskrides. I de sentrale kliniske forsøkene var startdosen 20 ppm. Så snart som mulig, og innen 4-24 timers behandling, skal dosen reduseres til 5 ppm dersom arterielt oksygenopptak er tilfredsstillende ved denne dosen.

Inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid skal opprettholdes ved 5 ppm inntil det foreligger forbedring i den nyfødtes oksygenopptak, slik at  $\text{FiO}_2$  (fraksjon av innåndet oksygen) er  $<0,60$ .

Behandlingen kan opprettholdes i opptil 96 timer eller til den underliggende mangelen på oksygenmetning er stabilisert, og det nyfødte barnet er klar til å avvendes fra INOmax-behandlingen. Behandlingstiden varierer, men er normalt mindre enn fire dager. Ved manglende respons på inhalert nitrogenoksid, se punkt 4.4.

#### *Avvenning*

Forsøk på avvenning fra INOmax skal gjøres etter at ventilatorstøtten er betydelig redusert, eller etter 96 timers behandling. Når man beslutter å seponere inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid, skal dosen reduseres til 1 ppm i 30 til 60 minutter. Hvis det ikke skjer noen endring i oksygeneringen når INOmax gis ved 1 ppm, skal  $\text{FiO}_2$  økes med 10 %, INOmax seponeres, og den nyfødte overvåkes nøye for tegn på hypoksemi. Hvis oksygeneringen faller til  $> 20\%$ , skal INOmax-behandlingen gjenopptas ved 5 ppm, og seponering av INOmax-behandlingen revurderes etter 12 til 24 timer. Hvis INOmax ikke kan seponeres i løpet av 4 dager, bør spedbarnet få grundig diagnostisk utredning med henblikk på andre sykdommer.

#### *Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon*

INOmax bør kun brukes etter at konservativ støtte er optimalisert. I kliniske studier er INOmax gitt i tillegg til andre standardbehandlinger i den perioperative situasjonen, inkludert inotropiske og vasoaktive legemidler. INOmax skal gis under tett overvåking av hemodynamikk og oksygenering.

#### *Nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0-17 år*

Startdosen med inhalert nitrogenoksid er 10 ppm (part per million) inhalert gass. Dosen kan økes opp til 20 ppm dersom lavere dose ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. Laveste effektive dose bør gis og dosen bør reduseres til 5 ppm forutsatt at det pulmonale arteriestrykket og den systemiske arterieoksygeneringen er tilstrekkelige ved denne lavere dosen.

Kliniske data som støtter den foreslåtte dosen i aldersgruppen 12-17 år, er begrenset.

#### *Voksne*

Startdosen med inhalert nitrogenoksid er 20 ppm (part per million) inhalert gass. Dosen kan økes opp til 40 ppm dersom den lavere dosen ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. Laveste effektive dose bør gis og dosen bør reduseres til 5 ppm forutsatt at det pulmonale arteriestrykket og den systemiske arterieoksygeneringen er tilstrekkelige ved denne lavere dosen.

Effektene av inhalert nitrogenoksid er raskt innsettende. Reduksjon i pulmonalt arteriestrykk og forbedret oksygenering observeres innen 5-20 minutter. Ved utilstrekkelig respons kan dosen titreres etter minimum 10 minutter.

Hvis ingen positive fysiologiske effekter observeres innen 30 minutter med innledende behandling, bør man overveie å seponere behandlingen.

Behandlingen kan initieres på hvilket som helst tidspunkt i den perioperative perioden for å senke pulmonalt trykk. I kliniske studier ble ofte behandlingen initiert før separasjon fra kardiopulmonalt bypass. Inhalert NO har blitt gitt i perioder opp til 7 dager i en perioperativ situasjon, men vanlig behandlingstid er 24-48 timer.

#### *Avvenning*

Forsøk på avvenning fra INOmax bør påbegynnes så snart hemodynamikken er stabilisert sammen med avvenning fra ventilator og inotropisk støtte. Avslutning av inhalert nitrogenoksidbehandling bør utføres trinnvis. Dosen bør reduseres trinnvis til 1 ppm i 30 minutter under tett overvåking av systemisk og sentralt trykk, og så skrues av.

Seponering bør forsøkes minst hver 12. time når pasienten er stabil på en lav dose av INOmax.

En for rask avvenning fra inhalert nitrogenoksid medfører risiko for en rebound økning i pulmonalt arteretrykk med påfølgende sirkulatorisk ustabilitet.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerheten og effekt av INOmax hos premature spedbarn mindre enn 34 uker gestasjonsalder har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Til endotrakeopulmonal bruk.

Nitrogenoksid gis til pasienten via mekanisk ventilasjon etter fortykning med en oksygen/luftblanding ved hjelp av godkjent (CE-merket) tilførselssystem for nitrogenoksid. Når man setter opp systemet før behandlingen tar til, sørg for at systemet er stilt inn i overensstemmelse med sylindersens gasskonsentrasjon.

Tilførselssystemet må gi en konstant inhalert INOmax-konsentrasjon uavhengig av ventilatoren. Med en nyfødtespirator med kontinuerlig flow kan man oppnå dette ved infusjon av en lav flow INOmax i inspirasjonsdelen av respiratorkretsen. Nyfødventilering med intermitterende flow kan medføre forhøyninger (spikes) i konsentrasjonen av nitrogenoksid. Tilførselssystemer for nitrogenoksid med intermitterende flowventilasjon må være tilstrekkelig for å unngå forhøyninger (spikes) i nitrogenoksidkonsentrasjonen.

Innpustet INOmax-konsentrasjon må måles kontinuerlig i inspirasjonsdelen av kretsen tett ved pasienten. Konsentrasjonen av nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>) og FiO<sub>2</sub> må også måles samme sted ved hjelp av kalibrert og godkjent (CE-merket) overvåkingsutstyr. For pasientens sikkerhet må det settes riktig alarm for INOmax ( $\pm 2$  ppm av foreskrevet dose), NO<sub>2</sub> (1 ppm) og FiO<sub>2</sub> ( $\pm 0,05$ ). Trykket i INOmax-gassbeholder må være synlig, slik at det skal være mulig å skifte gassbeholder til rett tid uten utilsikket behandlingsavbrudd. Utskiftningsgassbeholder må være lett tilgjengelige. INOmax behandling må være tilgjengelig ved manuell ventilasjon, for eksempel ved suging, pasienttransport og gjenopplivning.

Skulle det oppstå systemsvikt eller strømavbrudd, skal det finnes tilgjengelig strømforsyning via et backup-batteri og et ekstra tilførselssystem for nitrogenoksid. Strømtilførselen til overvåkingsutstyret skal være uavhengig av at tilførselssystemet fungerer.

I arbeidsmiljøloven er det definert en øvre grense for hvor mye nitrogenoksid en person kan utsettes for (gjennomsnittseksponering). Denne grensen er satt til 25 ppm i 8 timer (30 mg/m<sup>3</sup>) i de fleste land, og tilsvarende øvre grense for NO<sub>2</sub> er 2-3 ppm (4-6 mg/m<sup>3</sup>).

#### *Opplæring i bruk av utstyret*

Følgende hovedelementer må inngå i opplæringen av sykehuspersonell:

##### Korrekt oppsett og tilkopling

- Oppkopling av gassbeholder og tilkopling til pasientens respiratorkrets.

##### Drift

- En sjekklister skal gjennomgås før bruk. (En rekke obligatoriske trinn utføres middelbart før systemet tas i bruk for å sikre at det fungerer riktig, og at det er tømt for NO<sub>2</sub>.)
- Systemet skal stilles inn med riktig konsentrasjon nitrogenoksid som skal gis.
- NO<sub>2</sub>- og O<sub>2</sub>-monitører skal stilles inn med øvre og nedre alarmgrense.
- Det manuelle reservetilførselssystemet skal gjennomgås.
- Sjekk fremgangsmåte for korrekt utskifting av gassbeholder og tømme-system.
- Alarmer for feilsøking.



- Kalibrering av NO,- NO2- og O2-monitorer.
- Fremgangsmåten ved den månedlige kontrollen av systemet gjennomgås.

#### *Slik overvåkes dannelsen av methemoglobin (MetHb)*

Det er kjent at nyfødte og spedbarn har redusert MetHb reduktaseaktivitet sammenlignet med voksne. Methemoglobinnivået skal måles senest en time etter behandlingsstart med INOmax. Det skjer ved hjelp av en analysator som med sikkerhet kan skjelne mellom fosterhemoglobin og methemoglobin. Hvis nivået er > 2,5 %, skal INOmax-dosen reduseres, og man kan vurdere å gi legemidler med reduserende virkning, for eksempel metylenblått. Selv om det er uvanlig å se noen signifikant økning i methemoglobinnivået hvis første måling er lav, kan det være fornuftig å gjenta målingen av methemoglobin hver eller annenhver dag.

Hos voksne som blir hjerteoperert bør methemoglobinnivået måles innen en time fra initiering av behandlingen med INOmax. Dersom andelen methemoglobin øker til et nivå som potensielt går på bekostning av tilstrekkelig oksygentilførsel, bør INOmax-dosen senkes og man kan vurdere å gi legemidler med reduserende virkning som metylenblått.

#### *Slik overvåkes dannelsen av nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>)*

Rett før behandling av den enkelte pasient må man tømme systemet for NO<sub>2</sub> med korrekt fremgangsmåte. NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen skal holdes så lav som mulig og alltid < 0,5 ppm. Hvis NO<sub>2</sub> er > 0,5 ppm, må tilførselssystemet kontrolleres for å se om det fungerer slik det skal. Analyseutstyret for NO<sub>2</sub> bør kalibreres på nytt, og INOmax og/eller FiO<sub>2</sub> bør om mulig reduseres. Dersom det skjer en uventet endring i INOmax-konsentrasjonen, må tilførselssystemet kontrolleres og analyseutstyret kalibreres på nytt.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Nyfødte med kjent avhengighet av høyre-til-venstre-shunt eller signifikant venstre-til-høyre-shunt av blodet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Utilstrekkelig respons

Dersom man mener at klinisk respons er utilstrekkelig 4-6 timer etter behandlingsstart med INOmax, må man overveie følgende. For pasienter som skal henvises til et annet sykehus, må tilgjengeligheten av nitrogenoksid under transport være sikret, slik at man unngår at tilstanden forverres fordi det plutselig ikke er mer INOmax igjen. Livredning, som for eksempel ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation), hvor dette er tilgjengelig, må overveies ved fortsatt forverring eller ingen forbedring. Kriteriene må defineres basert på lokale forhold.

#### Spesielle pasientpopulasjoner

I kliniske forsøk er det ikke vist noen effekt ved bruk av inhalert NO hos pasienter med medfødt diafragmabrokk.

Behandling med inhalert nitrogenoksid kan forverre hjerteinsuffisiens i en situasjon med venstre-til-høyre-shunt. Dette skyldes uønsket pulmonal vasodilatasjon forårsaket av inhalert nitrogenoksid som fører til ytterligere økning av allerede eksisterende pulmonal hyperperfusjon og potensielt kan føre til forward eller backward failure. Det anbefales derfor at det utføres pulmonal arteriekateterisering eller ekkokardiografisk undersøkelse av sentral hemodynamikk før det blir gitt nitrogenoksid. Inhalert nitrogenoksid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med komplekse hjertedefekter, der høyt trykk i lungearterien er viktig for å opprettholde sirkulasjon.

Inhalert nitrogenoksid bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med kompromitterende venstre ventrikkelfunksjon og økt pulmonalt kapillærtrykk (PCWP) ved baseline siden de kan ha høyere risiko for å utvikle hjertesvikt (f.eks. lungeødem).

### Seponering av behandling:

INOmax-dosen må ikke seponeres brått, da dette kan føre til økning i PAP (trykkstigning i lungekretsløpet) og/eller forverring av blodoksygeneringen (PaO<sub>2</sub>). Forverring i oksygenering og økning i PAP kan også oppstå hos nyfødte barn som ikke viser synlig respons på INOmax. Avvenning fra inhalert nitrogenoksid må utføres med forsiktighet. Pasienter som skal transporteres til annet behandlingssted for tilleggsbehandling, og som fortsatt skal få inhalert nitrogenoksid, må sikres kontinuerlig tilførsel av nitrogenoksid også under transporten. Legen skal ha tilgang til et ekstra tilførselssystem for nitrogenoksid ved sykesengen.

### Dannelse av methemoglobin

Store deler av nitrogenoksidet som inhaleres, absorberes systemisk. De sluttproduktene som går inn i den systemiske sirkulasjonen, er hovedsakelig methemoglobin og nitrat. Konsentrasjonene av methemoglobin i blodet bør overvåkes (se punkt 4.2).

### Dannelse av NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub> dannes raskt i gassblandinger som inneholder nitrogenoksid og O<sub>2</sub>, og nitrogenoksid kan på denne måten føre til betennelse og skader i luftveiene. Dosen med nitrogenoksid må reduseres hvis konsentrasjonen av NO<sub>2</sub> overskrider 0,5 ppm.

### Virkning på blodplatene

Dyremodeller har vist at nitrogenoksid kan påvirke hemostase, noe som fører til økt blødningstid. Data for voksne mennesker er motstridende, og det har ikke vært noen økning i blødningskomplikasjoner i randomiserte, kontrollerte studier hos fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt.

Jevnlig overvåkning av hemostase og måling av blødningstid anbefales under administrering av INOmax i mer enn 24 timer til pasienter med funksjonelle eller kvantitative blodplate-anomalier, lav koagulasjonsfaktor eller som får behandling med antikoagulantia.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler som brukes ved behandling av hypoksisk respirasjonssvikt, kan ikke utelukkes ut fra tilgjengelige data. Det kan være en additiv effekt ved INOmax med hensyn til faren for å utvikle methemoglobinemi med nitrogenoksid i donorstoffer, herunder natrium-nitroprussid og nitroglyserin. INOmax har vært gitt problemfritt sammen med tolazolin, dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og høyfrekvensventilering.

Kombinert bruk med andre vasodilatorer (f.eks. sildenafil) er ikke undersøkt i stor utstrekning. Tilgjengelige data antyder tilleggseffekter på sentral sirkulasjon, pulmonalt arteretrykk og ytelse i høyre ventrikkel. Kombinert bruk av inhalert nitrogenoksid sammen med andre vasodilatorer som virker ved cGMP- eller cAMP-systemene, bør gjøres med forsiktighet.

Det er en økt risiko for methemoglobindannelse dersom legemidler med en kjent evne til å øke methemoglobinkonsentrasjonen blir gitt samtidig med nitrogenoksid (f.eks. alkylnitrater og sulfonamider). Stoffet som er kjent for å forårsake økt methemoglobinnivå, må derfor brukes med forsiktighet ved behandling med inhalert nitrogenoksid. Prilokain som administreres oralt, parenteralt eller topisk, kan forårsake methemoglobinemi. En må utvise forsiktighet dersom INOmax gis samtidig med legemidler som inneholder prilokain.

Når oksygen er til stede, oksideres nitrogenoksid raskt til derivater som er toksiske for bronkialepitelet og alveolokapillær membranen. Det er særlig nitrogendioksid (NO<sub>2</sub>) som dannes, og dette kan forårsake betennelse og skader i luftveiene. Det foreligger også data fra dyr som tyder på økt mottakelighet for luftveisinfeksjon etter eksponering for lave nivåer av NO<sub>2</sub>. Ved behandling med nitrogenoksid skal NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen være < 0,5 ppm i doseringsrområdet for nitrogenoksid < 20 ppm. Hvis NO<sub>2</sub>-konsentrasjonen på noe tidspunkt overstiger 1 ppm, må nitrogenoksid-dosen øyeblikkelig reduseres. Se punkt 4.2 for informasjon om overvåking av NO<sub>2</sub>.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitrogenoksid hos gravide kvinner. Risikoen for mennesker er ukjent.

Det er ukjent om nitrogenoksid utskilles i morsmelken.

INOmax bør ikke brukes under graviditet eller amming

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Brå seponering av inhalert nitrogenoksid kan forårsake en «rebound»-reaksjon, dvs. en nedgang i oksygenering og en økning i sentralt trykk og påfølgende nedgang i systemisk blodtrykk. Rebound-reaksjonen er den vanligste bivirkningen forbundet med klinisk bruk av INOmax. Rebound kan opptre både tidlig og sent i behandlingen.

I en klinisk studie (NINOS) var behandlingsgruppene like med hensyn til forekomst og alvorlighetsgrad av intrakranial blødning, grad IV-blødning, periventrikulær leukomalacia, cerebralt infarkt, anfall som krever behandling med antikonvulsiva, pulmonær blødning og gastrointestinal blødning.

##### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger som er rapportert ved bruk av INOmax i enten CINRGI-undersøkelsen som omfattet 212 nyfødte, eller erfaring hos nyfødte (<1 måned gamle) etter markedsføring. De angitte frekvenskategoriene bruker følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Systemorgan klasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni <sup>a</sup>	-	Methemoglobinemi <sup>a</sup>	-	-	-
Hjertesykdommer	-	-	-	-	-	Bradykardi <sup>b</sup> (etter plutselig seponering av behandling)
Karsykdommer	-	Hypotensjon <sup>a,b,d</sup>	-	-	-	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	Atelektase <sup>a</sup>	-	-	-	Hypoksi <sup>b,d</sup> Dyspne <sup>c</sup> Ubehag i brystet <sup>c</sup> Tørr hals <sup>c</sup>
Nevrologiske sykdommer	-	-	-	-	-	Hodepine <sup>c</sup> Svimmelhet <sup>c</sup>

- a: Identifisert i den kliniske undersøkelsen
- b: Identifisert via erfaringer etter markedsføring.
- c: Identifisert via erfaringer etter markedsføring, erfart av helsepersonell i forbindelse med utilsiktet eksponering.
- d: Legemiddelovervåkningssystemet (PMSS) data, virkninger forbundet med akutt seponering av legemiddelet og/eller feil med tilførselssystemet. Raske reboundreaksjoner som for eksempel intensivert pulmonær vasokonstriksjon og hypksia etter brå seponering av inhalert nitrogenoksid, er beskrevet, noe som fremskynder kardiovaskulærkollaps.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Behandling med inhalert nitrogenoksid kan forårsake en økning i methemoglobin.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Overdose med INOmax viser seg ved økning i methemoglobin og NO<sub>2</sub>. Økt NO<sub>2</sub> kan forårsake akutt lungeskade. Økninger i methemoglobinemi reduserer sirkulasjonens evne til å distribuere oksygen. I kliniske studier ble NO<sub>2</sub> -nivåer > 3 ppm eller methemoglobinnivåer > 7 % behandlet ved dosereduksjon eller seponering av INOmax.

Methemoglobinemi som ikke forbedres etter reduksjon eller seponering, kan behandles med intravenøs C-vitamin, intravenøs metylenblått eller med blodoverføring, avhengig av klinisk situasjon.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode R07AX01

Nitrogenoksid produseres av mange celler i kroppen. Det slakker den vaskulær glatt muskulatur ved at den binder seg til hem-delen av cytosolisk guanylatsyklase, aktiverer guanylatsyklase og øker intracellulære nivåer av syklisk guanosin 3',5'-monofosfat, som så fører til vasodilatasjon. Når nitrogenoksid inhaleres, medfører det selektiv pulmonær vasodilatasjon.

INOmax synes å øke deltrykket av arterielt oksygen (PaO<sub>2</sub>) ved å dilatere lungeårene i bedre ventilerte områder i lungene og redistribuere den pulmonære blodstrømmen bort fra lungeområder med lavt ventilasjon/perfusjons- (V/Q) forhold, til områder med normale forhold.

Persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) oppstår som en primær utviklingsdefekt, eller som en sekundær tilstand til andre sykdommer, som mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS), lungebetennelse, sepsis, hyalinmembran sykdom, medfødt diafragmabrokk (CDH) og pulmonal hypoplasi. I disse tilstandene er den pulmonale vaskulærresistensen (PVR) høy, noe som fører til hypoksemi sekundært til høyre-til-venstre-shunt av blodet gjennom ductus arteriosus og foramen ovale. Hos nyfødte med PPHN kan INOmax gi bedre oksygenopptak (indisert av signifikante økninger i PaO<sub>2</sub>).

Effekten ved INOmax er undersøkt hos fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt av varierende etiologi.

I NINOS-forsøket ble 235 nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt randomisert til å motta 100 % O<sub>2</sub> med (n=114) eller uten (n=121) nitrogenoksid. De fleste fikk en startkonsentrasjon på 20 ppm med avvenning, om mulig, til lavere doser med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 40 timer. Målet med dette dobbelblinde, randomiserte og placebokontrollerte forsøket var å fastslå hvorvidt inhalert nitrogenoksid reduserte forekomsten av død og/eller initiering av ekstrakorporal membranoksygenering ECMO. Nyfødte med mindre enn full respons ved 20 ppm ble evaluert for en respons ved 80 ppm nitrogenoksid eller kontrollgass. Den kombinerte insidensen av død og/eller initiering av ECMO (det prospektivt definerte primærendepunktet) viste en signifikant fordel for gruppen som fikk nitrogenoksid (46 % mot 64 %, p = 0,006). Dataene tydet dessuten på at en høyere dose nitrogenoksid ikke gir noen tilleggseffekt. Rapporterte bivirkninger oppsto ved liknende forekomst i begge grupper. Oppfølgingsundersøkelser ved 18-24 måneders alder viste likhet for de to gruppene når det gjaldt mentale, motoriske, audiologiske og nevrologiske evalueringer.

I CINRGI-forsøket ble 186 fullbårne og nesten fullbårne nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt og uten lungehypoplasi randomisert til å motta enten INOmax (n = 97) eller nitrogengass (placebo; n = 89) med en startdose på 20 ppm og reduksjon til 5 ppm over 4 til 24 timer med median eksponeringsvarighet på 44 timer. Det prospektivt definerte primærendepunktet var initiering av ECMO. Det var signifikant færre nyfødte i INOmax-gruppen som trengte ECMO sammenliknet med kontrollgruppen (hhv. 31 % og 57 %, p < 0,001). INOmax-gruppen hadde signifikant bedre oksygenering målt ved PaO<sub>2</sub>, OI og alveolær-arteriell gradient (p < 0,001 for alle parametere). Av de 97 pasientene som ble behandlet med INOmax, ble 2 (2 %) tatt ut av behandlingen fordi de viste methemoglobinnivåer > 4 %. Når det gjaldt bivirkninger, var hyppighet og antall likt i de to gruppene.

Hos pasienter som gjennomgår hjerteoperasjon sees ofte en økning i pulmonalt arterietrykk pga. pulmonal vasokonstriksjon. Inhalert nitrogenoksid er vist å selektivt redusere pulmonal vaskulær motstand og redusere det økte pulmonale arterietrykket. Dette kan øke den høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon. Disse effektene fører så til forbedret blodsirkulasjon og oksygenering i den pulmonale sirkulasjonen.

I INOT27-studien ble 795 for tidlig fødte barn (GA < 29 uker) med hypoksisk respirasjonssvikt randomisert til å få enten INOmax (n=395) i en dose på 5 ppm eller nitrogen (placebo n=400) med start i løpet de første 24 timene etter fødsel og behandling i minst 7 dager og opp til 21 dager. Det primære resultatet for de kombinerte effektendepunktene for død eller bronkopulmonell dysplasi (BPD) ved 36 uker GA, var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, selv med justering for gestasjonsalder som en kovariat (p=0,40), eller med fødselsvekt som en kovariat (p=0,41). Samlet forekomst av intraventrikulær blødning var 114 (28,9 %) blant dem som ble behandlet med iNO sammenliknet med 91 (22,9 %) blant de nyfødte i kontrollgruppen. Samlet antall dødsfall ved uke 36 var litt høyere i iNO-gruppen: 53/395 (13,4 %) sammenliknet med kontrollgruppen 42/397 (10,6 %). INOT25-studien, som undersøkte effektene av iNO hos hypoksiske for tidlig fødte barn, viste ikke forbedring hos levende nyfødte uten BPD. Ingen forskjeller i forekomsten av IVH eller dødsfall ble imidlertid observert i denne studien. I BALLR1-studien, som også vurderte effektene av iNO hos for tidlig fødte barn, men som begynte med iNO ved 7 dager og med en dose på 20 ppm, ble det påvist en signifikant økning i antall levende nyfødte uten BPD i gestasjonsuke 36, 121 (45 % vs. 95 (35,4 %) p < 0,028. Ingen tegn til økning i bivirkninger ble notert i denne studien.

Nitrogenoksid reagerer kjemisk med oksygen, og danner nitrogendioksid.

Nitrogenoksid har et uparet elektron som gjør molekylet reaktivt. I biologisk vev kan nitrogenoksid danne peroksinitt med superoksid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), en ustabil forbindelse som kan forårsake skade i vev gjennom ytterligere redoksreaksjoner. Dessuten har nitrogenoksid en affinitet til metallproteiner og kan også reagere med SH-grupper i proteindannende nitrosylforbindelser. Den kliniske betydning av nitrogenoksidets kjemiske reaktivitet i vev er ukjent. Studier viser at nitrogenoksid har farmakodynamiske effekter i lungene ved så lave luftveiskonsentrasjoner som 1 ppm.

Det europeiske legemiddelkontor har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INOmax i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i persistent pulmonal hypertensjon og andre pulmonale hjertesykdommer. Se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nitrogenoksidets farmakokinetikk har vært undersøkt hos voksne. Nitrogenoksid absorberes systemisk etter inhalering. Det meste passerer kapillærene i lungene, der det reagerer med hemoglobin som er 60 % til 100 % oksygenmettet. På dette oksygenmetningsnivået reagerer nitrogenoksid hovedsakelig med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrat. Ved lav oksygenmetning kan nitrogenoksid reagere med deoksyhemoglobin og midlertidig danne nitrosylhemoglobin, som omdannes til nitrogenoksider og methemoglobin når det utsettes for oksygen. Innenfor pulmonalsystemet kan nitrogenoksid inngå forbindelse med oksygen og vann og produsere henholdsvis nitrogendioksid og nitritt, som reagerer med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrat. Dermed blir sluttproduktet som går inn i den systemiske sirkulasjonen, hovedsakelig methemoglobin og nitrat.

Methemoglobindisposisjon har vært undersøkt som en funksjon av tid og konsentrasjon av nitrogenoksideksponering hos nyfødte med respirasjonssvikt. Methemoglobinkonsentrasjoner øker i de første 8 timene man utsettes for nitrogenoksid. Gjennomsnittlige methemoglobinnivåer holdt seg under 1 % i placebogruppen og i de gruppene som fikk INOmax ved 5 ppm og 20 ppm, men nådde ca. 5 % i den gruppen som fikk INOmax ved 80 ppm. Methemoglobinnivåer > 7 % fikk bare pasienter som fikk INOmax ved 80 ppm; de utgjorde 35 % av denne gruppen. Gjennomsnittstid før oppnådd høyeste methemoglobinnivå var  $10 \pm 9$  (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 pasientene, men én pasient kom ikke over 7 % før etter 40 timer.

Nitrat har vist seg å være den mest fremtredende nitrogenoksidmetabolitten som utskilles i urin, og utgjør > 70 % av nitrogenoksidet som inhaleres. Nitrat utskilles via nyrene i hastigheter som nærmer seg hastigheten i glomerulær filtrasjon.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I ikke-kliniske studier ble det kun observert effekter ved eksponeringer tilstrekkelig langt over den maksimale humane eksponeringen, slik at det indikerer liten klinisk relevans.

Akutt toksisitet er relatert til anoksi på grunn av forhøyede methemoglobinnivåer.

Nitrogenoksid er gentoksisk i noen testsystemer. Det ble ikke observert tegn på karsinogen effekt ved inhalasjonseksponering for opptil anbefalt dose (20 ppm) hos rotter i 20 t/dag i opptil to år. Høyere eksponeringer er ikke undersøkt.

Ingen reproduksjonstoksisitetsstudier er utført.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Nitrogen

### 6.2 Uforlikeligheter

NO danner raskt NO<sub>2</sub> når oksygen er til stede (se punkt 4.5).

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Alle lover og regler som gjelder håndtering av trykkbeholdere, må følges.

Gassbeholderne skal oppbevares innendørs i godt ventilerte lokaler, eller utendørs i ventilerte skur med godt vern mot regn og direkte sollys.

Gassbeholderne må ikke bli utsatt for støt, fall, oksiderende og brennbare materialer, fuktighet, varmekilder og antenning.

#### Oppbevaring på apotekets lager

Gassbeholderne skal oppbevares på et luftig og rent sted som skal være låst, og som bare skal brukes til oppbevaring av medisinsk gass. På dette stedet skal det settes av et eget område der det bare skal oppbevares nitrogenoksid gassbeholdere.

#### Oppbevaring i medisinsk avdeling

Gassbeholderne skal plasseres et sted som er utstyrt slik at den kan holdes stående.

#### Transport av gassbeholdere

Gassbeholderne skal transporteres på en slik måte at de ikke blir utsatt for støt og fall. Når pasienter som er under behandling med INOmax skal fraktes fra et sykehus til et annet, eller transporteres internt i sykehuset, må gassbeholderen være godt festet i stående stilling, og må ikke utsettes for fall eller utilsiktet endring i gasstilførselen. Man bør også sørge spesielt for at trykkregulatoren er festet, slik at svikt unngås.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakningsstørrelser:

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Bruk/håndtering av INOmax

Ved oppkobling av INOmax-sylindren til tilførselssystemet, sørg alltid for at sylinderkonsentrasjonen er av samme konsentrasjon som systemet er beregnet for.

For å forhindre uhell må følgende instruksjoner respekteres fullt ut.

- Kontroller at materiellet er i god stand før bruk.
- Fest gassbeholderne godt under oppbevaring, slik at de ikke faller.
- Ventilen bør være helt åpen når den brukes, men må ikke åpnes med makt
- En defekt ventil skal hverken brukes eller repareres. Returner tilbake til distributør/producent.
- Hvis det ikke er lokk eller dekke over ventilen, må ikke gassbeholderen tas i bruk.
- Bruk bare en spesiell kopling med 30 mm gjenger til medisinsk bruk i samsvar med ISO 5145, og en trykkregulator som kan gi trykk lik minst 1,5 ganger maksimalt driftstrykk (155 bar) i gassbeholderen.

- Trykkregulatoren skal på forhånd renses for nitrogen/nitrogenoksidblandingen hver gang den skal brukes, for å hindre innånding av NO<sub>2</sub>.
- Trykkregulatoren skal ikke strammes med tang. Det kan ødelegge pakningen.

Alt utstyr som brukes ved tilførsel av nitrogenoksid – herunder koblinger, rør og kretser – må være laget av materialer som er kompatible med gassen. Fra et korrosjonssynspunkt kan tilførselssystemet deles i to soner: 1) Fra gassbeholderventilen til fukteren (tørr gass) og 2) fra fukteren til utløpet (fuktig gass som kan inneholde NO<sub>2</sub>). Tester viser at tørre NO-blandinger kan brukes sammen med de fleste materialer. Imidlertid skaper nitrogendioksid og fuktighet et aggressivt miljø. Av metaller kan bare rustfritt stål anbefales. Når det gjelder polymerer, er polyetylen (PE) og polypropylen (PP) testet og kan brukes i tilførselssystemer for nitrogenoksid. Butylgummi, polyamid og polyuretan skal ikke brukes. Polytrifluorkloretylen, heksafluorpropen-vinyliden-kopolymer og polytetrafluoretylen har vært brukt mye sammen med rent nitrogenoksid og andre korroderende gasser. De ble ansett som så inerte at det ikke var nødvendig å teste dem.

Det er forbudt å installere rørsystemer for nitrogenoksid med leveringsstasjon for gassbeholder, fast nettverk og terminalenheter.

Utsug av overskytende gass er generelt ikke nødvendig, men luftkvaliteten på arbeidssstedet bør overvåkes, og sporkonsentrasjonene av NO eller NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> må ikke overstige nasjonale yrkesmessige grenseverdier. Utsiktet eksponering for INOmax hos sykehuspersonell har vært forbundet med bivirkninger (se pkt. 4.8).

Sylindere med standard ventilratt kan ikke brukes med tilførselssystemet INOmax DSIR.

#### Kassering av gassbeholder

Tomme gassbeholdere må ikke kastes. De blir hentet av leverandøren.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/003/NO, EU/1/01/194/004/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første MT: 01/08/2001  
Siste fornyelse: 01/06/2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringer for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Referene Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency)..

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Dersom innsendelsen av en PSUR og oppdatering av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før den nye indikasjonen av produktet lanseres i den enkelte medlemsstat, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet i og utformingen av opplæringsmaterialet.

Når den nye indikasjonen lanseres, må innehaveren av markedsføringstillatelsen sørge for at all helsepersonell som forventes å bruke og/eller foreskrive INOmax som en del av behandlingen av peri- eller postoperativ pulmonal hypertensjon hos voksne og barn i forbindelse med hjertekirurgi, gis en informasjonspakke.

Informasjonspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg for INOmax
- Opplæringsmateriale for helsepersonell

Opplæringsmaterialet bør inneholde informasjon om følgende nøkkelforhold:

- Faren for en rebound-reaksjon og forsiktighetsregler ved seponering av behandlingen .
- Faren ved at INOmax-behandlingen avsluttes brått i tilfelle kritisk svikt i tilførselssystemet, og hvordan man forhindrer dette
- Overvåkning av methemoglobinnivået
- Overvåkning av NO<sub>2</sub>-dannelse
- Den mulige faren for blødning og hemostasesykdommer
- Den mulige faren ved kombinert bruk med andre vasodilatorer som virker på cGMP eller cAMP

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**2-liters gassbeholder**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INOmax 400 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.  
Nitrogenoksid.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Nitrogenoksid (NO) 400 ppm mol/mol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også nitrogen.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Medisinsk gass, komprimert

En 2-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til endotrakeopulmonal bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Påse at foreldre/foresatte har lest og forstått indikasjonene og advarslene som finnes i pakningsvedlegget, før legemidlet gis til barnet.

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Alle regler for håndtering av trykkbeholdere må overholdes.

Gassbeholder oppbevares vertikalt i godt ventilerte lokaler.

Beskytt gassbeholderne mot støt, fall, oksidering, antennerlige stoffer, fuktighet, varmekilder eller antenning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke kast brukte gassbeholdere. Alle gassbeholdere skal returneres til leverandøren for kassering.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/002/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelsen for ikke å inkludere blindeskript, er blitt godkjent

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**10-liters gassbeholder**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INOmax 400 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.  
Nitrogenoksid.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Nitrogenoksid (NO) 400 ppm mol/mol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også nitrogen.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Medisinsk gass, komprimert

En 10-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til endotrakeopulmonal bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Påse at foreldre/foresatte har lest og forstått indikasjonene og advarslene som finnes i pakningsvedlegget før legemidlet gis til barnet.

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Alle regler for håndtering av trykkbeholdere må overholdes.

Gassbeholdere oppbevares vertikalt i godt ventilerte lokaler.

Beskytt gassbeholderne mot støt, fall, oksidering, antennerlige stoffer, fuktighet, varmekilder eller antenning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke kast brukte gassbeholdere. Alle gassbeholdere skal returneres til leverandøren for kassering.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/001/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelsen for ikke å inkludere blindeskrift, er blitt godkjent

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**2-liters gassbeholder**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INOmax 800 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.  
Nitrogenoksid.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Nitrogenoksid (NO) 800 ppm mol/mol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også nitrogen.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Medisinsk gass, komprimert

En 2-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til endotrakeopulmonal bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Påse at foreldre/foresatte har lest og forstått indikasjonene og advarslene som finnes i pakningsvedlegget, før legemidlet gis til barnet.

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Alle regler for håndtering av trykkbeholdere må overholdes.

Gassbeholdere oppbevares vertikalt i godt ventilerte lokaler.

Beskytt gassbeholderne mot støt, fall, oksidering, antennerlige stoffer, fuktighet, varmekilder eller antenning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke kast brukte gassbeholdere. Alle gassbeholdere skal returneres til leverandøren for kassering.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/003/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelsen for ikke å inkludere blindeskript, er blitt godkjent

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**10-liters gassbeholder**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INOmax 800 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert.  
Nitrogenoksid.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Nitrogenoksid (NO) 800 ppm mol/mol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også nitrogen.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Medisinsk gass, komprimert

En 10-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til endotrakeopulmonal bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Påse at foreldre/foresatte har lest og forstått indikasjonene og advarslene som finnes i pakningsvedlegget før legemidlet gis til barnet.

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Alle regler for håndtering av trykkbeholdere må overholdes.

Gassbeholdere oppbevares vertikalt i godt ventilerte lokaler.

Beskytt gassbeholderne mot støt, fall, oksidering, antennerlige stoffer, fuktighet, varmekilder eller antenning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke kast brukte gassbeholdere. Alle gassbeholdere skal returneres til leverandøren for kassering.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/194/004/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelsen for ikke å inkludere blindeskript, er blitt godkjent

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.



**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **INOmax 400 ppm mol/mol, medisinsk gass, komprimert Nitrogenoksid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INOmax er, og hva det brukes for
2. Hva du må vite før du bruker INOmax
3. Hvordan du bruker INOmax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INOmax
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva INOmax er og hva det brukes for**

INOmax inneholder nitrogenoksid, en gass som brukes til behandling av:

- nyfødte med lungenesvikt som har sammenheng med høyt blodtrykk i lungene, en tilstand kalt hypoksisk respirasjonssvikt. Når barnet inhalerer denne gassblandingen, kan blodgjennomstrømningen i lungene forbedres, noe som øker oksygenmengden i blodet .
- nyfødte barn, spedbarn, barn og tenåringer i alderen 0-17 år og voksne med høyt blodtrykk i lungene i forbindelse med hjerteoperasjon. Denne gassblandingen kan forbedre hjertefunksjonen og øke blodgjennomstrømningen i lungene, noe som kan bidra til å øke oksygenmengden som når blodet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INOmax**

##### **Bruk ikke INOmax**

- hvis du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) er allergisk (overfølsom) overfor nitrogenoksid eller et av de andre innholdsstoffene i INOmax. (Se avsnitt 6, «Ytterligere informasjon», som gir en fullstendig liste over innholdsstoffene).
- dersom du er blitt fortalt at du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) har en unormal blodsirkulasjon i selve hjertet.

##### **Vis forsiktighet ved bruk av INOmax**

Inhalert nitrogenoksid vil ikke alltid være effektiv. Det er derfor mulig at andre behandlinger vil anses som nødvendige for deg eller barnet ditt.

Inhalert nitrogenoksid kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Dette vil overvåkes gjennom blodprøver, og om nødvendig må dosen med inhalert nitrogenoksid reduseres.

Nitrogenoksid kan reagere med oksygen og danne nitrogendioksid, som kan forårsake irritasjon i luftveien. Din eller ditt barns lege vil overvåke nitrogendioksidet, og ved forhøyede verdier vil INOmax-behandlingen justeres og dosen følgelig reduseres.

Inhalert nitrogenoksid kan ha en viss påvirkning på ditt eller ditt barns blodplater (bestanddele som hjelper blodet å levre seg), og du bør legge merke til alle tegn til blødning eller blodutredning. Dersom du ser noen tegn eller symptomer som kan forbindes med blødning, bør du ta direkte kontakt med legen.

Ingen effekt av inhalert nitrogenoksid har blitt dokumentert hos nyfødte barn med en misdannelse der mellomgulvet ikke er fullt utviklet, såkalt medfødt diafragmabrokk.

Hos nyfødte barn med spesielle misdannelser i hjertet, det som leger kaller medfødte hjertefeil, kan inhalert nitrogenoksid forverre sirkulasjonen.

## **Barn**

INOmax bør ikke brukes av for tidlig født barn som er født før 34 ukers svangerskap.

### **Andre legemidler og INOmax**

Behandelende lege avgjør om du eller barnet ditt skal behandles med INOmax samtidig med andre legemidler, og vil overvåke behandlingen nøye.

Gi legen beskjed dersom du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen medisiner kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Disse inkluderer prilokain (et middel til lokalbedøvelse som brukes som smertestillende i forbindelse med mindre smertefulle prosedyrer som å sy sting, og mindre kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer) eller glyseryltrinitrat (brukt i behandling av brystmerter). Legen din vil undersøke at blodet kan transportere nok oksygen når du tar disse medisinene.

### **Graviditet og amming**

INOmax anbefales ikke brukt under graviditet eller amming. Gi legen din beskjed før behandling med INOmax dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller dersom du ammer.

Rådfør deg med legen din eller på apoteket før du tar noe form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke relevant

### **INOmax inneholder nitrogen**

## **3. Hvordan du bruker INOmax**

Legen bestemmer hvor stor dose INOmax som skal gis, og tilfører INOmax til dine eller ditt barns lunger gjennom et eget tilførselssystem for denne gassen. Dette tilførselssystemet sikrer at det gis riktig mengde nitrogenoksid ved å tynne ut INOmax med en oksygen/luftblanding umiddelbart før du får det.

Av sikkerhetshensyn til deg eller ditt barn er tilførselssystemer for administrasjon av INOmax påmontert utstyr som kontinuerlig måler mengden nitrogenoksid, oksygen og nitrogendioksid (et kjemikalie som dannes når nitrogenoksid og oksygen blandes) som tilføres lungene.

Legen din bestemmer hvor lenge du eller barnet ditt skal behandles med INOmax.

INOmax gis i en dose på 10 til 20 ppm (deler per million) av gassen som du eller ditt barn inhalerer (med en maksimal dose på 20 ppm for barn og 40 ppm for voksne). Laveste effektive dose vil søkes. Behandling er vanligvis nødvendig i rundt 4 dager for nyfødte barn med lungesvikt forbundet med høyt blodtrykk i lungene. Hos barn og voksne med høyt blodtrykk i lungene i forbindelse med

hjertekirurgi, gis INOmax vanligvis i 24-48 timer. Behandling med INOmax kan imidlertid vare lengre .

### **Dersom du eller ditt barn får for mye INOmax**

For mye inhalert nitrogenoksid kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Dette vil overvåkes ved hjelp av blodprøver, og om nødvendig vil INOmax-dosen reduseres, og man vil vurdere å administrere legemidler som vitamin C, metylenblått, eller i siste instans blodoverføring, for å øke evnen til å transportere oksygen.

### **Dersom du avbryter behandling med INOmax**

Behandling med INOmax bør ikke stanses brått. Lavt blodtrykk eller tilbakevendende økning i trykket i lungene er kjent å forekomme dersom behandling med INOmax avbrytes brått uten å først senke dosen.

Ved slutten av behandlingen vil legen langsomt redusere mengden med INOmax som gis til deg eller ditt barn, slik at sirkulasjonen i lungene kan tilpasse seg oksygen/luft uten bruk av INOmax. Derfor kan det ta en dag eller to før du eller barnet ditt er ferdig med INOmax-behandlingen.

Kontakt legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil undersøke deg eller barnet ditt nøye med hensyn til bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (*rammer flere enn 1 av 10 brukere*) i forbindelse med INOmax-behandling omfatter

- lavt blodplateantall

Vanlige bivirkninger (*rammer flere enn 1 av 100 brukere*) i forbindelse med INOmax-behandling omfatter

- lavt blodtrykk, kollapset lunge eller lunge uten luft.

Bivirkninger som kan opptre, men sjelden (*rammer mellom 1 av 100 brukere og 1 av 1000 brukere*) omfatter

- forhøyet methemoglobin, og følgelig en redusert evne til å transportere oksygen.

Bivirkninger som kan opptre, men hvor hyppigheten er ukjent (*hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data*), er

- Bradykardi (lav hjerterefrekvens) eller for lav mengde oksygen i blodet (minsket oksygenmetning/hypoksemi) pga. plutselig avbrytelse av behandlingen
- Hodepine, svimmelhet, tørr hals eller kortpustethet etter tilfeldig eksponering for nitrogenoksid fra luften (f.eks. lekkasje fra utstyr eller sylinder).

Du bør ta direkte kontakt med personellet dersom du får hodepine mens du er i nærheten når barnet ditt får INOmax.

Kontakt legen din dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, også etter at du eller barnet ditt er ute av sykehuset.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer INOmax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter UTLØPSDATO. Utløpsdatoen viser til siste dagen i den aktuelle måneden.

INOmax-behandling bør kun gis og håndteres av sykehuspersonell:

- INOmax-sylindere må oppbevares sikkert slik at de ikke faller og eventuelt forårsaker skade.
- INOmax skal kun håndteres og gis av personell som er spesielt opplærte i å håndtere og gi INOmax

Alle lover og regler som gjelder håndtering av trykkbeholdere med gass må følges. Oppbevaringen på sykehuset skjer under tilsyn av spesialister. Gassbeholderne holdes oppbevart i godt ventilerte værelser, eller i ventilerte skur med godt vern mot regn og direkte sollys.

**Gassbeholderne må ikke bli utsatt for støt, fall, oksiderende og brennbare materialer, fuktighet, varmekilder eller antenning.**

*Oppbevaring på apotekets lager*

Gassbeholderne skal oppbevares på et luftig og rent sted som skal være låst, og som bare skal brukes til oppbevaring av medisinsk gass. På dette stedet skal det settes av et eget område der det bare skal oppbevares nitrogenoksid gassbeholdere.

*Oppbevaring i medisinsk avdeling*

Gassbeholderen skal plasseres et sted som er utstyrt slik at den kan holdes stående.

Tomme gassbeholdere må ikke kastes. De blir hentet av leverandøren.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av INOmax

Virkestoffet i INOmax er nitrogenoksid 400 ppm mol/mol. En 2-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

En 10-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

Det andre innholdsstoffet er nitrogen.

### Hvordan INOmax ser ut og innholdet i pakningen

Medisinsk gass, komprimert

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

INOmax er tilgjengelig som 2-liters og 10-liters aluminium gassbeholder.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### *Innehaver av markedsføringstillatelsen*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

#### *Tilvirker*

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25

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 Τρύπιο 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  
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**

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  
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**



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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **INOmax 800 ppm mol/mol, medisinsk gass, komprimert Nitrogenoksid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INOmax er, og hva det brukes for
2. Hva du må vite før du bruker INOmax
3. Hvordan du bruker INOmax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INOmax
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva INOmax er og hva det brukes for**

INOmax inneholder nitrogenoksid, en gass som brukes til behandling av:

- nyfødte med lungesvikt som har sammenheng med høyt blodtrykk i lungene, en tilstand kalt hypoksisk respirasjonssvikt. Når barnet inhalerer denne gassblandingen, kan blodgjennomstrømningen i lungene forbedres, noe som øker oksygenmengden i blodet .
- nyfødte barn, spedbarn, barn og tenåringer i alderen 0-17 år og voksne med høyt blodtrykk i lungene i forbindelse med hjerteoperasjon. Denne gassblandingen kan forbedre hjertefunksjonen og øke blodgjennomstrømningen i lungene, noe som kan bidra til å øke oksygenmengden som når blodet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INOmax**

##### **Bruk ikke INOmax**

- hvis du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) er allergisk (overfølsom) overfor nitrogenoksid eller et av de andre innholdsstoffene i INOmax. (Se avsnitt 6, «Ytterligere informasjon», som gir en fullstendig liste over innholdsstoffene).
- dersom du er blitt fortalt at du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) har en unormal blodsirkulasjon i selve hjertet.

##### **Vis forsiktighet ved bruk av INOmax**

Inhalert nitrogenoksid vil ikke alltid være effektiv. Det er derfor mulig at andre behandlinger vil anses som nødvendige for deg eller barnet ditt.

Inhalert nitrogenoksid kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Dette vil overvåkes gjennom blodprøver, og om nødvendig må dosen med inhalert nitrogenoksid reduseres.

Nitrogenoksid kan reagere med oksygen og danne nitrogendioksid, som kan forårsake irritasjon i luftveien. Din eller ditt barns lege vil overvåke nitrogendioksidet, og ved forhøyede verdier vil INOmax-behandlingen justeres og dosen følgelig reduseres.

Inhalert nitrogenoksid kan ha en viss påvirkning på ditt eller ditt barns blodplater (bestanddele som hjelper blodet å levre seg), og du bør legge merke til alle tegn til blødning eller blodutredning. Dersom du ser noen tegn eller symptomer som kan forbindes med blødning, bør du ta direkte kontakt med legen.

Ingen effekt av inhalert nitrogenoksid har blitt dokumentert hos nyfødte barn med en misdannelse der mellomgulvet ikke er fullt utviklet, såkalt medfødt diafragmabrokk.

Hos nyfødte barn med spesielle misdannelser i hjertet, det som leger kaller medfødte hjertefeil, kan inhalert nitrogenoksid forverre sirkulasjonen.

## **Barn**

INOmax bør ikke brukes av for tidlig født barn som er født før 34 ukers svangerskap.

### **Andre legemidler og INOmax**

Behandelende lege avgjør om du eller barnet ditt skal behandles med INOmax samtidig med andre legemidler, og vil overvåke behandlingen nøye.

Gi legen beskjed dersom du (som pasient) eller barnet ditt (som pasient) bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen medisiner kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Disse inkluderer prilokain (et middel til lokalbedøvelse som brukes som smertestillende i forbindelse med mindre smertefulle prosedyrer som å sy sting, og mindre kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer) eller glyseryltrinitrat (brukt i behandling av brystmerter). Legen din vil undersøke at blodet kan transportere nok oksygen når du tar disse medisinene.

### **Graviditet og amming**

INOmax anbefales ikke brukt under graviditet eller amming. Gi legen din beskjed før behandling med INOmax dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller dersom du ammer.

Rådfør deg med legen din eller på apoteket før du tar noe form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke relevant

### **INOmax inneholder nitrogen**

## **3. Hvordan du bruker INOmax**

Legen bestemmer hvor stor dose INOmax som skal gis, og tilfører INOmax til dine eller ditt barns lunger gjennom et eget tilførselssystem for denne gassen. Dette tilførselssystemet sikrer at det gis riktig mengde nitrogenoksid ved å tynne ut INOmax med en oksygen/luftblanding umiddelbart før du får det.

Av sikkerhetshensyn til deg eller ditt barn er tilførselssystemer for administrasjon av INOmax påmontert utstyr som kontinuerlig måler mengden nitrogenoksid, oksygen og nitrogendioksid (et kjemikalie som dannes når nitrogenoksid og oksygen blandes) som tilføres lungene.

Legen din bestemmer hvor lenge du eller barnet ditt skal behandles med INOmax.

INOmax gis i en dose på 10 til 20 ppm (deler per million) av gassen som du eller ditt barn inhalerer (med en maksimal dose på 20 ppm for barn og 40 ppm for voksne). Laveste effektive dose vil søkes. Behandling er vanligvis nødvendig i rundt 4 dager for nyfødte barn med lungesvikt forbundet med høyt blodtrykk i lungene. Hos barn og voksne med høyt blodtrykk i lungene i forbindelse med

hjertekirurgi, gis INOmax vanligvis i 24-48 timer. Behandling med INOmax kan imidlertid vare lengre .

### **Dersom du eller ditt barn får for mye INOmax**

For mye inhalert nitrogenoksid kan påvirke blodets evne til å transportere oksygen. Dette vil overvåkes ved hjelp av blodprøver, og om nødvendig vil INOmax-dosen reduseres, og man vil vurdere å administrere legemidler som vitamin C, metylenblått, eller i siste instans blodoverføring, for å øke evnen til å transportere oksygen.

### **Dersom du avbryter behandling med INOmax**

Behandling med INOmax bør ikke stanses brått. Lavt blodtrykk eller tilbakevendende økning i trykket i lungene er kjent å forekomme dersom behandling med INOmax avbrytes brått uten å først senke dosen.

Ved slutten av behandlingen vil legen langsomt redusere mengden med INOmax som gis til deg eller ditt barn, slik at sirkulasjonen i lungene kan tilpasse seg oksygen/luft uten bruk av INOmax. Derfor kan det ta en dag eller to før du eller barnet ditt er ferdig med INOmax-behandlingen.

Kontakt legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil undersøke deg eller barnet ditt nøye med hensyn til bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (*rammer flere enn 1 av 10 brukere*) i forbindelse med INOmax-behandling omfatter

- lavt blodplateantall.

Vanlige bivirkninger (*rammer flere enn 1 av 100 brukere*) i forbindelse med INOmax-behandling omfatter

- lavt blodtrykk, kollapset lunge eller lunge uten luft.

Bivirkninger som kan opptre, men sjelden (*rammer mellom 1 av 100 brukere og 1 av 1000 brukere*) omfatter

- forhøyet methemoglobin, og følgelig en redusert evne til å transportere oksygen.

Bivirkninger som kan opptre, men hvor hyppigheten er ukjent (*hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data*), er

- Bradykardi (lav hjerterefrekvens eller for lav mengde oksygen i blodet (minsket oksygenmetning/hypoksemi) pga. plutselig avbrytelse av behandlingen
- Hodepine, svimmelhet, tørr hals eller kortpustethet etter tilfeldig eksponering for nitrogenoksid fra luften (f.eks. lekkasje fra utstyr eller sylinder).

Du bør ta direkte kontakt med personellet dersom du får hodepine mens du er i nærheten når barnet ditt får INOmax.

Kontakt legen din dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, også etter at du eller barnet ditt er ute av sykehuset.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer INOmax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter UTLØPSDATO. Utløpsdatoen viser til siste dagen i den aktuelle måneden.

INOmax-behandling bør kun gis og håndteres av sykehuspersonell:

- INOmax-sylindere må oppbevares sikkert slik at de ikke faller og eventuelt forårsaker skade.
- INOmax skal kun håndteres og gis av personell som er spesielt opplærte i å håndtere og gi INOmax

Alle lover og regler som gjelder håndtering av trykkbeholdere med gass må følges. Oppbevaringen på sykehuset skjer under tilsyn av spesialister. Gassbeholderne holdes oppbevart i godt ventilerte værelser, eller i ventilerte skur med godt vern mot regn og direkte sollys.

**Gassbeholderne må ikke bli utsatt for støt, fall, oksiderende og brennbare materialer, fuktighet, varmekilder eller antenning.**

### *Oppbevaring på apotekets lager*

Gassbeholderne skal oppbevares på et luftig og rent sted som skal være låst, og som bare skal brukes til oppbevaring av medisinsk gass. På dette stedet skal det settes av et eget område der det bare skal oppbevares nitrogenoksid gassbeholdere.

### *Oppbevaring i medisinsk avdeling*

Gassbeholderene skal plasseres et sted som er utstyrt slik at den kan holdes stående.

Tomme gassbeholdere må ikke kastes. De blir hentet av leverandøren.

## 6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **Sammensetning av INOmax**

Virkestoffet i INOmax er nitrogenoksid 800 ppm mol/mol. En 2-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 307 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

En 10-liters gassbeholder fylt ved 155 bar, gir 1535 liter gass ved 1 bars trykk og 15°C.

Det andre innholdsstoffet er nitrogen.

### **Hvordan INOmax ser ut og innholdet i pakningen**

Medisinsk gass, komprimert

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 2-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og standard ventilratt.

En 10-liters gassbeholder i aluminium (hvit sylinder med skulderparti i akvamarin) fylt til 155 bar trykk, med en trykkreduksjonsventil (for overtrykk) i rustfritt stål med egen utløpskopling og INOmeter-enhet med ventilratt.

INOmax er tilgjengelig som 2-liters og 10-liters aluminium gassbeholder.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### *Innehaver av markedsføringstillatelsen*

Linde Healthcare AB  
Rättarvägen 3  
169 68 Solna  
Sverige

#### *Tilvirker*

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31 40 282 58 25

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 Τρύπιο 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  
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**

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  
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**

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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>