VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

INOmax 400 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.

2. INNIHALDSLÝSING

Nituroxíð (NO) 400 ppm mól/mól.

Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lyfjagas undir þrýstingi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

INOmax, ásamt öndunaraðstoð og öðrum viðeigandi virkum innihaldsefnum, er ætlað:

- til meðferðar á nýburum, gengnir ≥ 34 vikur, með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti eftir að klínísk athugun eða hjartaómskoðun hefur leitt í ljós háþrýsting í lungum, til þess að bæta súrefnisupptöku og draga úr þörf á súrefnismeðferð með hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).
- sem hluti af meðferð við lungnaháþrýstingi í, fyrir og eftir aðgerð hjá fullorðnum og nýburum, ungbörnum og smábörnum, börnum og unglingum, á aldrinum 0-17 ára, í tengslum við hjartaskurðaðgerð, til þess að draga á valbundinn hátt úr þrýstingi í lungnaslagæðum og bæta virkni og súrefnismettun í hægri slegli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðvarandi lungnaháþrýstingur hjá nýburum (Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)
Læknir sem hefur reynslu í meðferð nýbura á gjörgæsludeild skal ávallt hafa yfirumsjón með ávísun nituroxíðs. Takmarka ætti ávísun lyfsins við þær nýburadeildir þar sem starfsfólk hefur fengið nægilega þjálfun til að gefa nituroxíð með hjálp öndunarvélar. Einungis skyldi gefa INOmax samkvæmt ávísun nýburalæknis.

Nota ætti INOmax fyrir nýbura sem vænta má að þurfi öndunaraðstoð >24 klukkustundir. Einungis ætti að nota INOmax eftir að öndunarbúnaður hefur verið fínstilltur. Í því felst að fínstilla flæðisstyrk/þrýsting og lungnanýliðun (yfirborðsvirka, hátíðniöndun og jákvæðan lokaútöndunarþrýsting).

Lungnaháþrýstingur í tengslum við hjartaskurðaðgerð
Ávísun á nituroxíð skal vera undir umsjá læknis sem hefur reynslu af svæfingum og gjörgæslu í tengslum við skurðaðgerðir á hjarta og brjóstholi. Takmarka skal ávísun við þær hjarta- og brjóstholsskurðdeildir þar sem starfsmenn hafa hlotið nægilega þjálfun við notkun nituroxíðs-skömmtunarkerfis. INOmax skal aðeins gefa samkvæmt ávísun svæfinga- eða gjörgæslulæknis.

Skammtar

Viðvarandi lungnaháþrýstingur hjá nýburum

Mælt er með 20 ppm hámarksskammti af INOmax. Í mikilvægustu klínísku prófunum var byrjunarskammturinn 20 ppm. Byrja skal eins fljótt og auðið er og innan 4-24 klukkustunda frá byrjun meðferðar ætti að minnka skammtinn í 5 ppm, að því gefnu að súrefnismettun í slagæðum sé fullnægjandi við þennan litla skammt. Viðhalda skal skammti innandaðs nituroxíðs við 5 ppm þar til súrefnisupptaka nýburans hefur batnað þannig að FiO_2 (hlutfall af innönduðu lofti) verði < 0,60.

Halda má meðferð áfram í allt að 96 klukkustundir eða þar til undirliggjandi súrefnisafmettun hefur lagast og nýburinn er tilbúinn til að vera vaninn af INOmax-meðferð. Meðferðartími er mislangur en venjulega styttri en fjórir dagar. Fáist engin svörun við innöndun á nituroxíði, sjá 4.4.

Afvenslun

Hefja ætti tilraunir til að venja barn af INOmax þegar öndunaraðstoð er í lágmarki eða eftir 96 klukkustunda meðferð. Þegar ákvörðun hefur verið tekin um að hætta innöndunarmeðferð með nituroxíði skal minnka skammtinn í 1 ppm í 30 mínútur til eina klukkustund. Verði engin breyting á súrefnisupptöku við að gefa 1 ppm af INOmax ber að auka FiO_2 um 10 %, hætta INOmax gjöf og fylgjast vel með því hvort nýburinn sýni merki um súrefnisskort. Falli súrefnisupptaka um >20 % ber að gefa 5 ppm af INOmax og endurmeta síðan hvort hætta skuli meðferð eftir 12 til 24 klukkustundir. Þau ungbörn sem ekki er hægt að venja af INOmax innan 4 daga skal rannsaka ítarlega með tilliti til annarra sjúkdóma.

Lungnaháþrýstingur í tengslum við hjartaskurðaðgerð

INOmax á einungis að nota þegar búið er að koma venjulegri meðferð í ákjósanlegasta horf. Í klínískum rannsóknum hefur INOmax verið gefið ásamt staðlaðri meðferð fyrir skurðaðgerðir, ásamt lyfjum sem auka samdráttarkraft hjartans og hafa áhrif á æðar. Fylgjast skal vel með blóðaflfræðilegum þáttum og súrefnismettun þegar INOmax er gefið.

Nýburar, ungbörn og smábörn, börn og unglingar á aldrinum 0-17 ára:

Upphafsskammtur nituroxíðs er 10 ppm (milljónarhluti) í innandaðri lofttegund. Auka má skammtinn í allt að 20 ppm ef minni skammtur hefur ekki veitt nægileg klínísk áhrif. Gefa skal minnsta virka skammt og minnka hann svo smám saman niður í 5 ppm að því tilskyldu að þrýstingur í lungnaslagæðum og súrefnismettun í almennum slagæðum haldist innan eðlilegra marka við þennan minni skammt.

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir til stuðnings þeim skammti sem mælt er fyrir um hjá einstaklingum á aldrinum 12-17 ára.

Fullorðnir

Upphafsskammtur nituroxíðs er 20 ppm (milljónarhluti) af innandaðri lofttegund. Auka má skammtinn í allt að 40 ppm ef minni skammtur hefur ekki veitt nægileg klínísk áhrif. Gefa skal minnsta virka skammt og minnka hann svo smám saman niður í 5 ppm að því tilskyldu að þrýstingur í lungnaslagæðum og súrefnismettun í almennum slagæðum haldist innan eðlilegra marka við þennan minni skammt.

Áhrif innandaðs nituroxíðs er hröð, lækkun þrýstings í lungnaslagæð og bætt súrefnismettun koma fram innan 5-20 mínútna. Ef ekki kemur fram nægileg svörun gagnvart skammtinum má auka hann eftir að 10 mínútur eru liðnar.

Íhuga skal að hætta meðferð ef ekki verður vart við lífeðlisfræðilegan ávinning þegar meðferð hefur verið reynd í 30 mínútur.

Hefja má meðferðina hvenær sem er í, fyrir og eftir aðgerð til þess að minnka þrýsting í lungum. Í klínískum rannsóknum var meðferð oft hafin þegar sjúklingur var tekinn af hjarta- og lungnavél. NO til innöndunar hefur verið gefið í allt að 7 daga samfleytt í sambandi við skurðaðgerðir en algengur meðferðartími er 24-48 klst.

Afvenslun
Hefja skal tilraun til að venja einstaklinga af INOmax um leið og blóðaflfræðilegir þættir eru í jafnvægi samtímis því að notkun öndunarvélar og lyfja sem auka samdráttarkraft hjartans er hætt. Hætta skal notkun nituroxíðs til innöndunar smám saman. Minnka skal skammtinn smám saman í 1 ppm á 30 mínútum og fylgjast vel með almennum og miðlægum þrýstingi og síðan hætt.
Reyna skal afvenslun a.m.k. á 12 klst. fresti þegar sjúklingur er í jafnvægi á lágum skammti af INOmax.

Ef dregið er úr innönduðu nituroxíði of hratt, er hætta á að slagæðaþrýstingur í lungum aukist á ný og að blóðrásin komist úr jafnvægi.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun INOmax hjá fyrirburum sem fæðast áður en 34 vikna meðgöngu er náð. Þau gögn sem fyrir liggja eru nefnd í kafla 5.1 en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skömmtun.

Lyfjagjöf
Til notkunar í barka og lungu.

Nituroxíð berst sjúklingnum í gegnum öndunarvél eftir að það hefur verið þynnt með súrefnis-/loftblöndu þar sem notað er viðurkennt (CE-merkt) nituroxíð-skömmtunarkerfi. Við uppsetningu áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um að stilling búnaðarins sé í samræmi við styrk lofttegunda hylkisins.

Skammtarinn þarf að viðhalda stöðugum innöndunarstyrk INOmax óháð öndunarvélinni. Þegar notuð er nýburaöndunarvél með stöðugu flæði er þetta venjulega gert með því að dæla litlu magni af INOmax inn í innöndunarslöngu rásarinnar. Ójafnt flæði í öndunarvélinni getur tengst toppum í nituroxíðstyrk. Nituroxíð-skömmtunarkerfið fyrir ójafnt flæði í öndunarvél ætti að geta komið í veg fyrir toppa nituroxíðstyrks.

Stöðugt verður að mæla styrk INOmax, sem dælt er inn í innöndunarslönguna, nálægt sjúklingnum. Á sama stað þarf einnig að mæla styrk niturdíoxíðs (NO_2) og FiO_2 með rétt stilltum og viðurkenndum (CE-merktum) eftirlitsbúnaði. Til að tryggja öryggi sjúklingsins ber að setja upp viðeigandi viðvaranir um INOmax (± 2 ppm af ávísuðum skammti), NO_2 (1 ppm), og FiO_2 (± 0,05). Þrýstingurinn í INOmax-gashylkinu þarf að sjást svo hægt sé að skipta um gashylki tímanlega svo meðferð raskist ekki af gáleysi og auka gashylki skulu ávallt vera tiltæk. Unnt skal vera að beita INOmax-meðferð með handstýrðum loftskiptum svo sem útsogi, við flutning sjúklings og við endurlífgun.

Bregðist kerfið eða rafmagnsinnstunga skulu vararafhlöður og nituroxíðskömmtunarkerfi ávallt vera til taks. Orkugjafi eftirlitsbúnaðarins á að vera óháður öndunarvélinni.

Efri mörk nituroxíðskammts sem starfsmenn mega verða fyrir (meðaltal) samkvæmt vinnumálalöggjöf flestra landa eru 25 ppm í 8 klukkustundir (30 mg/m^3) og samsvarandi mörk fyrir NO_2 eru 2-3 ppm (4-6 mg/m^3).

Þjálfun í inngjöf

Lykilatriðin í þjálfun starfsfólks sjúkrahúsa eru eftirfarandi:

Rétt uppsetning og tenging
- Tengingar við gashylkið og við öndunarhringrás sjúklings.

Notkun
- Gátlisti fyrir notkun (röð aðgerða sem þarf að framkvæma rétt áður en meðferð hvers sjúklings hefst til að ganga úr skugga um að kerfið starfi rétt og sé hreinsað af NO_2).
- Styrkur nituroxíðs til inngjafar rétt stilltur.
- Hærri og lægri viðvörunarmörk fyrir NO, NO_2 og O_2 á tækinu rétt stillt.

- Notkun handvirka varaskömmtunarkerfisins.
- Réttar aðferðir við að skipta um gashylki og að hreinsa kerfið.
- Bilanaleit fyrir viðvörunarkerfið.
- Stilling eftirlitsbúnaðar fyrir NO, NO_2 og O_2.
- Mánaðarlegt eftirlit með kerfi.

Eftirlit með myndun methemóglóbíns (MetHb)
Vitað er að nýburar og ungabörn hafa lækkaða MetHb-redúktasavirkni samanborið við fullorðna. Mæla skal methemóglóbínstigið innan klukkustundar frá því að INOmax-meðferð hefst með tæki sem greinir á áreiðanlegan hátt á milli fósturhemóglóbíns og methemóglóbíns. Sé það > 2,5% á að minnka INOmax-skammtinn og til greina kemur að nota afoxunarlyf, svo sem metýlenbláma. Þótt óvenjulegt sé að methemóglóbínstigið aukist marktækt, ef það er lágt frá upphafi, ber að mæla það daglega eða annan hvern dag.

Hjá fullorðnum sem gangast undir hjartaskurðaðgerð skal mæla methemóglóbín gildi innan klukkustundar eftir að INOmax meðferð er hafin. Ef brot methemóglóbíns hækkar svo mikið að hætta sé á að það hamli nægilegu súrefnismagni skal minnka skammtinn af INOmax og íhuga lyfjagjöf með afoxunarlyfjum, svo sem metýlen bláum.

Eftirlit með myndun niturdíoxíðs (NO_2)
Rétt fyrir meðferð hvers sjúklings skal fara í gegnum tiltekinn aðgerðaferil til að hreinsa kerfið af NO_2. Halda á styrk NO_2 eins lágum og hægt er og alltaf < 0,5 ppm. Sé NO_2 > 0,5 ppm ber að kanna hvort búnaðurinn sé bilaður, endurstilla á NO_2-greiningartækið og draga skal úr INOmax og/eða FiO_2 sé það hægt. Ef óvænt breyting verður á styrk INOmax skal athuga hvort skömmtunarbúnaðurinn sé bilaður og endurstilla greiningartækið.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Nýburar sem vitað er að hafi hægra-vinstra, eða mikið vinstra-hægra blóðflæði.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónóg svörun
Ef álitið er að klínísk svörun sé ófullnægjandi 4-6 klukkustundum eftir að notkun á INOmax hófst ber að hafa eftirfarandi í huga.
Tryggja ber að nituroxíð sé fyrir hendi þegar sjúklingar eru fluttir milli sjúkrahúsa til að koma í veg fyrir að ástand þeirra versni ef INOmax-meðferð sé skyndilega hætt. Íhuga ber að beita björgunaraðgerðum, eins og hjarta- og lungnavél (ECMO) þar sem við á, ef sjúklingi heldur áfram að hraka eða hann sýnir enga framför miðað við aðstæður hverju sinni.

Sérstakir sjúklingahópar
Klínísk próf hafa ekki leitt í ljós nein gagnleg áhrif nituroxíðmeðferðar á sjúklinga með meðfætt þindarslit.

Meðferð fólgin í nituroxíðinnöndun kann að gera hjartabilunarástand enn verra ef um er að ræða vinstra-hægra blóðflæði. Þetta stafar af því að nituroxíðið veldur óæskilegri æðavíkkun í lungum sem leiðir til þess að gegnflæði í lungum, sem þegar er of mikið, eykst enn frekar og kann því að valda framvirkri eða afturvirkri hjartabilun (forward or backward failure). Þess vegna er mælt með því að blóðaflfræði hjarta og lungna séu könnuð með þræðingu lungnaslagæða eða með hjartaómskoðun áður en nituroxíð er gefið. Sýna skal aðgát þegar nituroxíð til innöndunar er notað fyrir sjúklinga með flókna hjartagalla en í slíkum tilvikum skiptir háþrýstingur í lungnaslagæð máli við að viðhalda blóðrás.

Einnig skal sýna aðgát þegar nituroxíð til innöndunar er notað fyrir sjúklinga með skerta starfsemi vinstri slegils og hækkaðan þrýsting frá grunngildi í lungnaháræðum (PCWP) þar sem aukin hætta kann að vera á hjartabilun (t.d. lungnabjúgur).

Meðferð hætt
Ekki skal hætta snögglega að gefa INOmax þar sem það getur aukið þrýsting í lungnaæðum (PAP) og/eða dregið úr súrefnisstyrk blóðs (PaO_2). Súrefnisstyrkur kann að minnka og PAP kann að aukast í börnum sem sýna engin viðbrögð við INOmax. Gæta skal varúðar þegar þau börn eru vanin af því að anda að sér nituroxíði. Tryggja ber að sjúklingar sem þurfa áframhaldandi nituroxíðmeðferð, og flytja þarf á aðrar deildir til frekari meðferðar, fái nituroxíðinngjöf meðan á flutningi stendur. Læknir skal hafa aðgang að nituroxíð-skömmtunarkerfi til vara við rúmstokk sjúklings.

Myndun methemóglóbíns
Stór hluti þess nituroxíðs sem sjúklingurinn andar að sér frásogast í líkamanum. Þau lokaumbrotsefni nituroxíðs sem berast inn í blóðrásina eru aðallega methemóglóbín og nítrat. Fylgjast skal með styrk methemóglóbíns í blóðinu (sjá 4.2).

Myndun NO_2
NO_2 myndast hratt í gasblöndum sem innihalda nituroxíð og O_2, og nituroxíð getur á þann hátt valdið hugsanlegum bólgum og skemmdum í öndunarveginum. Minnka ber nituroxíðskammtinn ef styrkur NO_2 fer yfir 0,5 ppm.

Áhrif á blóðflögur
Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að nituroxíð getur haft áhrif á blóðstorknun og þannig lengt blæðingartímann. Gögn um fullorðið fólk eru mótsagnakennd og rannsóknir með slembiúrtaki sýndu enga aukningu á blæðingum hjá nýburum, sem ekki voru fyrirburar, og voru með öndunarbilun með súrefnisskorti.

Mælt er með reglulegu eftirliti með blóðstorknun og mælingu blæðingartíma ef INOmax er gefið lengur en 24 klst. hjá sjúklingum með óeðlilega blóðflöguvirkni og –fjölda, sjúklingum með lágan storkuþátt eða sjúklingum sem fá blóðþynningarmeðferð.
Bláæðateppusjúkdómur í lungum
Tilkynnt hefur verið um lífshættulegan lungnabjúg við notkun nituroxíðs hjá sjúklingum með bláæðateppusjúkdóm í lungum. Því skal íhuga vandlega möguleikann á bláæðateppusjúkdómi ef einkenni um lungnabjúg koma fram eftir gjöf nituroxíðs hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Ef bláæðateppusjúkdómur er staðfestur skal hætta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum.
Út frá fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að útiloka klínískt marktækar milliverkanir við önnur lyf sem notuð eru við meðferð á öndunarbilun með súrefnisskorti. INOmax kann að valda viðbótaráhrifum sem felast í hættu á methemóglóbíndreyra vegna nituroxíðgjafar, þ.m.t. natríumnítróprússíð og nítróglýserín. INOmax hefur verið notað á öruggan hátt með tólasólíni, dópamíni, dóbútamíni, sterum, yfirborðsvirkum efnum og hátíðniöndunarvél.

Notkun samhliða öðrum æðavíkkandi lyfjum (t.d. síldenafíl) hefur ekki verið rannsökuð til hlítar. Fyrirliggjandi upplýsingar gefa til kynna auka áhrif á miðlæga blóðrás, þrýsting lungnaslagæðar og starfsemi hægri slegils. Sýna skal aðgát ef nituroxíð til innöndunar er gefið ásamt öðrum æðavíkkandi lyfjum sem verka í cGMP eða cAMP kerfunum.

Aukin hætta er á methemóglóbínmyndun ef samtímis nituroxíði eru gefin lyf sem vitað er að hafi tilhneigingu til að auka methemóglóbínstyrk (t.d. alkýlnítröt og súlfónamíð). Því skal sýna varkárni við notkun efna sem valda hækkun á methemóglóbíni meðan á nituroxíðmeðferð stendur. Prílókaín, hvort sem það er gefið til inntöku, sem stungulyf eða staðbundið, getur valdið methemóglóbíndreyra. Gæta verður varúðar þegar INOmax er gefið samtímis lyfjum sem innihalda prílókaín.

Þegar súrefni er til staðar oxast nituroxíð hratt í afleiður sem hafa eituráhrif á berkjuþekju og háræðalungnablöðruvegginn. Aðallega myndast NO_2 sem kann að valda bólgu og skaða í öndunarfærum. Einnig liggja fyrir gögn varðandi dýr sem gefa til kynna aukið næmi fyrir sýkingum í

öndunarfærum við útsetningu fyrir litlum skömmtum af NO_2. Meðan á nituroxíðsmeðferð stendur á NO_2-styrkurinn að vera < 0,5 ppm miðað við nituroxíðskammt sem er < 20 ppm. Ef NO_2-styrkurinn fer yfir 1 ppm skal þegar í stað minnka nituroxíðskammtinn. Sjá 4.2 varðandi upplýsingar til að hafa eftirlit með NO_2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun nituroxíðs hjá þunguðum konum. Hugsanleg hætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki er vitað hvort nituroxíð skilst út í brjóstamjólk.

Ekki skal nota INOmax meðan á meðgöngu og brjóstagjöf stendur.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Ef lyfjagjöf nituroxíðs til innöndunar er skyndilega hætt getur slíkt valdið bakslagi; minnkuðum súrefnisstyrk, auknum miðlægum þrýstingi og síðan lækkuðum slagæðablóðþrýstingi. Afturkippur er algengasta aukaverkunin í tengslum við klíníska notkun INOmax. Slíkur afturkippur kann að koma fram hvort sem er snemma í meðferðinni eða síðar.

Í einni klínískri rannsókn (NINOS) voru meðferðarhóparnir svipaðir með tilliti til nýgengis og alvarleika blæðinga innan hauskúpu, 4-gráðu blæðinga, ónógs súrefnisflutnings umhverfis hliðarhólf heilans (PVL), heilafleygdreps, floga sem þörfnuðust meðferðar með krampaleysandi lyfi, lungnablæðinga eða maga- og garnablæðinga.

Tafla yfir aukaverkanir
Taflan hér á eftir sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun INOmax, ýmist úr CINRGI rannsókninni á 212 nýburum eða samkvæmt reynslu hjá nýburum (<1 mánaða að aldri).
Tíðniflokkarnir sem fram koma eru byggðir á eftirfarandi flokkun: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Blóðflagna-fæð[a]	-	Methemó-glóbíndreyri[a]	-	-	-
Hjarta	-	-	-	-	-	Hægtaktur[b] (eftir að meðferð er skyndilega hætt)
Æðar	-	Lágur blóðþrýstingur[a,b]	-	-	-	-
Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti	-	Vanþensla lungn[a]	-	-	-	Vefildis-skortur[, b,d] Mæði[c] Óþægindi fyrir brjósti[c] Þurrkur í hálsi[c]
Taugakerfi	-	-	-	-	-	Höfuð-verkur[c] Sundl[c]

a: Kom fram í klínísku rannsókninni
b: Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu.
c: Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu, hjá heilbrigðisstarfsfólki í kjölfar útsetningar fyrir slysni
d: Gögn um lyfjagátarupplýsingar eftir markaðssetningu (PMSS), áhrif í tengslum við það þegar notkun lyfsins er skyndilega hætt og/eða bilun í skömmtunarbúnaði. Orðið hefur vart við skyndileg bakslagsviðbrögð, svo sem aukna æðaþrengingu í lungum og vefildisskortur, þegar meðferð með nituroxíði til innöndunar hefur skyndilega verið hætt, sem síðan veldur blóðrásarlosti.

Lýsing á völdum aukaverkunum
Meðferð með nituroxíði til innöndunar kann að valda hækkuðu methemóglóbíni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun INOmax veldur hækkuðu methemóglóbíni og NO_2. Hækkað NO_2 getur valdið bráðum lungnaskaða. Hækkaður methemóglóbíndreyri dregur úr getu blóðrásarinnar til að flytja súrefni. Í klínískum rannsóknum var NO_2 > 3 ppm og methemóglóbín > 7 % meðhöndlað með því að minnka INOmax-skammt eða hætta meðferð.

Meðhöndla má methemóglóbíndreyra, sem hverfur ekki eftir að skammturinn hefur verið minnkaður eða meðferð hætt, með C-vítamíngjöf í æð, metýlenbláma í æð eða blóðgjöf, eftir því hver klíníska staðan er.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX01

Nituroxíð er efni sem margar frumur líkamans framleiða. Það slakar á sléttum æðavöðvum með því að bindast hemhelft sýtósólgúanýlatsýklasa, virkja gúanýlatsýklasa og auka innanfrumumagn hringtengds gúanósín 3',5'-mónófosfats, sem veldur síðan æðavíkkun. Við innöndun veldur það valbundinni æðavíkkun í lungum.

INOmax virðist auka hlutaþrýsting súrefnis í slagæðum (PaO_2) með því að þenja út lungnaæðar í virkari hlutum lungans og beina blóðflæðinu frá þeim svæðum lungans þar sem loftskipti/gegnflæði (V/Q) er lágt til svæða þar sem það er eðlilegt.

Stöðugur háþrýstingur í lungum hjá nýbura (PPHN) á sér annars vegar stað sem fæðingargalli eða er af völdum annarra sjúkdóma svo sem barnabiksásvelgingu (MAS), lungnabólgu, blóðsýkingu, fyrirburaandnauð, meðfæddu þindarsliti (CDH) og vefjavanþroska í lungum. Í þeim tilvikum er æðamótstaða í lungum (PVR) há sem veldur súrefnisskorti af völdum hægri-vinstri samleiðslu blóðs í gegnum opna slagæðarás og sporgat. Hjá nýburum með PPHN bætir INOmax súrefnisupptöku (eins og sést af marktækri aukningu á PaO_2).

Virkni INOmax hefur verið rannsökuð í nýburum, fæddum á tíma og nálægt tíma, sem þjáðust af öndunarbilun ásamt súrefnisskorti af mismunandi ástæðum.

Í NINOS-rannsókninni kom fram að 235 nýburar með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti sem fengu af handahófi 100% O_2 með (n=114) eða án (n=121) nituroxíðs, flestir með upphafsstyrkleikann 20 ppm, voru vandir eftir föngum á lægri skammt þar sem meðferðartíminn var að meðaltali 40 klukkustundir. Tilgangur þessarar tvíblindu slembiröðuðu samanburðarrannsóknar með lyfleysu var að ákvarða hvort notkun nituroxíðs til innöndunar gæti dregið úr dauðsföllum og/eða súrefnismeðferðum (ECMO). Nýburar sem sýndu minna en full viðbrögð við 20 ppm voru rannsakaðir með tilliti til viðbragða við 80 ppm af nituroxíði eða samanburðargasi. Samanlögð tíðni dauðsfalla og/eða upphafsmeðferð með ECMO (áætlaður skilgreindur endapunktur) sýndi marktæk góð áhrif hjá þeim sem fengu nituroxíð (46% á móti 64%, p=0,006). Gögnin bentu einnig til að við hærri skammta af nituroxíði komu ekki fram aukin jákvæð áhrif. Vart var við svipaða tíðni aukaverkana hjá báðum hópum. Frekari rannsóknir á 18-24 mánaða gömlum börnum leiddu svipaðar niðurstöður í ljós hjá báðum hópunum þegar metinn var andlegur þroski ásamt hreyfi-, hljóð- og taugaþroska.

Í CINRGI-rannsókninni voru 186 nýburar, fæddir á tíma og nálægt tíma, með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti en án vanþroska lungna, valdir af handahófi til að fá annað hvort INOmax (n=97) eða niturgas (lyfleysa; n=89) með upphafsskammt 20 ppm og því næst vandir niður í 5 ppm á 4 til 24 klukkustundum þar sem meðalmeðferðartíminn var 44 klukkustundir. Áætlaður skilgreindur endapunktur miðaðist við upphaf ECMO-meðferðar. Marktækt færri nýburar í INOmax-hópnum þörfnuðust ECMO samanborið við hinn hópinn (31% á móti 57%, p<0,001). INOmax-hópurinn hafði marktækt bætt súrefnisupptökuna eins og það mældist með PaO_2, OI og lungnablöðru-slagæðastigli (p<0,001 fyrir allar breytur). Af 97 sjúklingum sem gengust undir INOmax-meðferð voru 2 (2%) látnir hætta meðferð vegna methemóglóbínstyrks >4%. Tíðni og fjöldi aukaverkana var svipaður hjá þessum tveimur hópum.

Hjá sjúklingum sem gangast undir hjartaskurðaðgerð verður oft vart við aukinn þrýsting í lungnaslagæð vegna æðaþrengingar í lungum. Sýnt hefur verið fram á að nituroxíð til innöndunar dregur sértækt úr æðaviðnámi í lungum og auknum þrýstingi í lungnaslagæð. Þetta kann að auka útfallsbrot hægra slegils. Þessi áhrif bæta svo blóðrás og súrefnismettun í blóðrás lungna.

Í INOT27 rannsókninni var 795 fyrirburum (meðgöngutími <29 vikur) með öndunarbilun vegna súrefnisskorts slembiraðað til að fá annað hvort INOmax (n=395) í 5 ppm skömmtum eða köfnunarefni (lyfleysa n=400) frá fyrstu 24 klst. eftir fæðingu og meðhöndlaðir í a.m.k. 7 daga, og upp

í allt að 21 dag. Ekki var verulega mikill munur á meginniðurstöðu samsettu endapunktanna, sem voru dauði eða BPD eftir 36 vikna meðgöngu, jafnvel ef aðlögun meðgöngutíma var notuð sem skýribreyta (p=0,40) eða ef fæðingarþyngd var notuð sem skýribreyta (p=0,41). Heildartíðni blæðingar í slegla var 114 (28,9%) hjá þeim nýburum sem fengu iNO samaborið við 91 (22,9%) hjá samanburðarhópnum. Heildarfjöldi dauðsfalla í viku 36 var örlítið hærri hjá iNO hópnum; 53/395 (13,4%) samanborið við 42/397 (10,6%) hjá samanburðarhópnum. Í INOT25 rannsókninni voru áhrif iNO rannsökuð hjá fyrirburum með súrefnisskort en engin aukning kom fram á lifun án BPD. Hins vegar varð ekki vart við mun á nýgengi IVH eða dauða í þessari rannsókn. Í BALLR1 rannsókninni voru áhrif iNO á fyrirburа einnig metin en iNO var gefið frá degi 7 í 20 ppm skömmtum og veruleg aukning kom fram á lifun án BPD eftir 36 vikna meðgöngu, 121 (45% samanborið við 95 (35,4%)) p<0,028. Engin merki komu fram um auknar aukaverkanir í rannsókninni.

Nituroxíð hvarfast við súrefni og myndar niturdíoxíð.

Nituroxíð hefur óparaða rafeind sem gerir efnasambandið hvarfgjarnt. Í lifandi vefjum getur nituroxíð myndað peroxýnítrít með súperoxíði (O_2^-), sem er óstöðugt efni sem getur valdið skaða á vefjum með fleiri redoxhvörfum. Að auki er nituroxíð hvarfsækið í metallóprótín og getur einnig hvarfast við SH-hópa í prótínmyndandi nitrósýlefnum. Klínísk marktækni með tilliti til hvarfgirni nituroxíðs í vefjum er óþekkt. Rannsóknir gefa til kynna að nituroxíð veldur lyfhrifum í lungum við styrkleika í öndunarvegi allt niður í 1 ppm.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á INOmax hjá öllum undirhópum barna með viðvarandi lungnaháþrýsting og aðra hjarta- og lungnasjúkdóma. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf nituroxíðs hafa verið rannsökuð hjá fullorðnum. Nituroxíð frásogast í líkamanum eftir innöndun. Megnið af því fer um háræðakerfi lungna þar sem það sameinast hemóglóbíni sem er 60 % - 100 % súrefnismettað. Þegar súrefnismettunin er svo mikil binst nituroxíðið aðallega oxýhemóglóbíni og myndar þá methemóglóbín og nítrat. Þegar súrefnismettunin er lítil getur nituroxíðið sameinast deoxýhemóglóbíni sem skammvinnt myndar nítrósýlhemóglóbín sem umbreytist í nituroxíð og methemóglóbín þegar það kemst í samband við súrefni. Í lungunum getur nituroxíðið sameinast súrefni og vatni og myndað annars vegar niturdíoxíð og hins vegar nítrít sem milliverka með oxýhemóglóbíni við myndun methemóglóbíns og nítrats. Lokaumbrotsefni nituroxíðs sem fara út í blóðrásina eru þannig aðallega methemóglóbín og nítrat.

Methemóglóbínhneigð hefur verið rannsökuð með tilliti til tíma og styrks í nýburum með öndunarbilun. Styrkur methemóglóbíns eykst fyrstu 8 klukkustundirnar sem þeir anda því að sér. Methemóglóbínstigið var að meðaltali undir 1 % í hópnum sem fékk lyfleysu og í 5 ppm og 20 ppm INOmax hópunum en náði um 5 % í 80 ppm INOmax-hópnum. Einungis var vart við methemóglóbínstig > 7 % hjá sjúklingum sem fengu 80 ppm en þeir voru um 35 % af hópnum. Að meðaltali þurfti 10 ± 9 (SD) klukkustundir til að ná hámarksmethemóglóbíni (miðtala 8 klukkustundir) hjá þessum 13 sjúklingum en einn sjúklingur komst ekki yfir 7 % fyrr en eftir 40 klukkustundir.

Nítrat sem er aðalumbrotsefni nituroxíðs skilst út með þvagi, það er um > 70 % af því nituroxíði sem andað er inn. Nítrat skilst úr blóðvökva í nýrum með hraða sem er nálægt gauklasíunarhraða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir í dýrarannsóknum komu einungis fram við skammta sem voru mikið stærri en hámarksskammtar fyrir menn, sem bendir til lítils vægis fyrir klíníska notkun.

Alvarlegar eiturverkanir eru tengdar súrefnisskorti vegna hækkunar methemóglóbíns.

Nituroxíð hefur eiturverkandi áhrif á erfðaefni í sumum prófunum. Engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif voru greinilegar þegar útsetning við innöndun var upp að ráðlögðum

skammti (20 milljónarhlutar, ppm) hjá rottum í 20 klst./dag í allt að tvö ár. Aukin útsetning hefur ekki verið rannsökuð.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkun á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Nitur

6.2 Ósamrýmanleiki

Ef súrefni er til staðar myndar NO hratt NO_2 (sjá kafla 4.5).

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fara verður eftir öllum reglum um geymslu þrýstihylkja.

Geymið gashylkin innandyra í vel loftræstum rýmum eða utandyra í loftræstum skýlum þar sem þau eru varin fyrir regni og beinu sólarljósi.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

<u>Geymsla í lyfjabúri</u>
Gashylkin á að geyma í rúmgóðum, hreinum og læstum rýmum sem eru einungis notuð til að geyma gas til lækninga. Innan þeirra á að vera aðgreint athafnasvæði, einungis til geymslu á nituroxíðhylkjum.

<u>Geymsla á sjúkradeildum</u>
Koma á gashylkjunum fyrir á viðeigandi stað með búnaði þannig að þau standi upprétt.

<u>Flutningur á gashylkjum</u>
Flytja á gashylkin með viðeigandi efnum til að vernda þau gegn hnjaski og áföllum.
Meðan á flutningi sjúklings stendur, sem þarf INOmax-meðferð innan sjúkrahúss eða milli sjúkrahúsa, ætti að festa gashylkin þannig að þau standi lóðrétt til að tryggja að útstreymi sé jafnt. Athuga ber sérstaklega að festa þrýstijafnarann til að koma í veg fyrir að bilun verði af slysni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir:

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Leiðbeiningar um notkun/meðhöndlun INOmax
Til að komast hjá vandkvæðum skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum út í ystu æsar:
- athuga skal hvort ástand efnisins sé í lagi fyrir notkun,
- festa skal gashylkin tryggilega í geymslu til að koma í veg fyrir að þau falli um koll,
- lokinn á að vera alveg opinn þegar hann er í notkun og skal ekki opna hann með afli,
- loka sem er gallaður skal hvorki nota né gera við. Honum skal skilað til söluaðila,
- ekki skal nota gashylki með loka sem er ekki verndaður með hlíf eða hettu,
- nota skal sértengingu, með 30 mm gengjum sem eru sérhannaðar fyrir heilbrigðisstofnanir , í samræmi við ISO 5145 staðalinn og þrýstijafnara sem þolir að minnsta kosti 1,5 faldan notkunarþrýsting gashylkisins (155 bar),
- hreinsa á alla nituroxíðblöndu úr þrýstijafnaranum fyrir hverja notkun til að koma í veg fyrir innöndun á NO_2,
- ekki skal herða þrýstijafnarann með töng svo ekki sé hætta á að þéttið eyðileggist.

Allur búnaður, þar með taldir tenglar, slöngur og rafrásir, sem notaður eru til að leiða nituroxíðið skal gerður úr efnum sem samrýmast gasinu. Skipta má kerfinu í tvö svæði með tilliti til tæringar: 1) frá loku gashylkisins til rakatækisins (þurrt gas) og 2) frá rakatækinu til frárásarinnar (rakt gas sem hugsanlega inniheldur NO_2). Próf sýna að þurra nituroxíðblöndu má nota með flestum efnum. Hins vegar skapar nærvera niturdíoxíðs og raka skaðlegt andrúmsloft. Einungis er hægt að mæla með ryðfríu stáli sem smíðaefni úr málmi. Þær prófuðu fjölliður sem hægt er að nota í nituroxíð-skömmtunarkerfum eru polýetýlen (PE) og pólýprópýlen (PP). Ekki ætti að nota bútýlgúmmí, pólýamíð og pólýúretan. Pólýtríflúorklóróetýlen , hexaflúorprópen-vínýlidensamfjölliður og pólýtetraflúoretýlen hafa verið notuð mikið með hreinu nituroxíði og öðrum tærandi lofttegundum. Þessi efni voru talin svo óhvarfgjörn að ekki þótti nauðsynlegt að framkvæma próf á þeim.

Bannað er að tengja gashylkin við hvers konar gasdreifikerfi þar sem nituroxíð er leitt úr hylkjunum í útstöðvar.

Almennt er ekki þörf á hreinsun á umfram gasi en þó skal huga að gæðum andrúmslofts á vinnustaðnum og styrkur NO eða NO_2/NOx má ekki fara yfir viðmiðunarmörk fyrir váhrif í starfi .samkvæmt gildandi reglum. Aukaverkanir hjá heilbrigðisstarfsfólki hafa verið tengdar útsetningu INOmax fyrir slysni (sjá kafla 4.8).

Hylki með venjulegum ventlakrana er ekki hægt að nota með INOmax DSIR skömmtunarkerfinu.

Leiðbeiningar um förgun gashylkis
Ekki skal henda gashylki þegar það er tómt. Birgðasali sækir tóm gashylki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. ágúst 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

INOmax 800 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.

2. INNIHALDSLÝSING

Nituroxíð (NO) 800 ppm mól/mól.

Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lyfjagas undir þrýstingi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

INOmax, ásamt öndunaraðstoð og öðrum viðeigandi virkum innihaldsefnum, er ætlað:

- til meðferðar á nýburum, gengnir ≥ 34 vikur, með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti eftir að klínísk athugun eða hjartaómskoðun hefur leitt í ljós háþrýsting í lungum, til þess að bæta súrefnisupptöku og draga úr þörf á súrefnismeðferð með hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).
- sem hluti af meðferð við lungnaháþrýstingi í, fyrir og eftir aðgerð hjá fullorðnum og nýburum, ungbörnum og smábörnum, börnum og unglingum, á aldrinum 0-17 ára, í tengslum við hjartaskurðaðgerð, til þess að draga á valbundinn hátt úr þrýstingi í lungnaslagæðum og bæta virkni og súrefnismettun í hægri slegli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðvarandi lungnaháþrýstingur hjá nýburum (Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)
Læknir sem hefur reynslu í meðferð nýbura á gjörgæsludeild skal ávallt hafa yfirumsjón með ávísun nituroxíðs. Takmarka ætti ávísun lyfsins við þær nýburadeildir þar sem starfsfólk hefur fengið nægilega þjálfun til að gefa nituroxíð með hjálp öndunarvélar. Einungis skyldi gefa INOmax samkvæmt ávísun nýburalæknis.

Nota ætti INOmax fyrir nýbura sem vænta má að þurfi öndunaraðstoð >24 klukkustundir. Einungis ætti að nota INOmax eftir að öndunarbúnaður hefur verið fínstilltur. Í því felst að fínstilla flæðisstyrk/þrýsting og lungnanýliðun (yfirborðsvirka, hátíðniöndun og jákvæðan lokaútöndunarþrýsting).

Lungnaháþrýstingur í tengslum við hjartaskurðaðgerð
Ávísun á nituroxíð skal vera undir umsjá læknis sem hefur reynslu af svæfingum og gjörgæslu í tengslum við skurðaðgerðir á hjarta og brjóstholi. Takmarka skal ávísun við þær hjarta- og brjóstholsskurðdeildir þar sem starfsmenn hafa hlotið nægilega þjálfun við notkun nituroxíðs-skömmtunarkerfis. INOmax skal aðeins gefa samkvæmt ávísun svæfinga- eða gjörgæslulæknis.

Skammtar

Viðvarandi lungnaháþrýstingur hjá nýburum

Mælt er með 20 ppm hámarksskammti af INOmax. Í mikilvægustu klínísku prófunum var byrjunarskammturinn 20 ppm. Byrja skal eins fljótt og auðið er og innan 4-24 klukkustunda frá byrjun meðferðar ætti að minnka skammtinn í 5 ppm, að því gefnu að súrefnismettun í slagæðum sé fullnægjandi við þennan litla skammt. Viðhalda skal skammti innandaðs nituroxíðs við 5 ppm þar til súrefnisupptaka nýburans hefur batnað þannig að FiO_2 (hlutfall af innönduðu lofti) verði < 0,60.

Halda má meðferð áfram í allt að 96 klukkustundir eða þar til undirliggjandi súrefnisafmettun hefur lagast og nýburinn er tilbúinn til að vera vaninn af INOmax-meðferð. Meðferðartími er mislangur en venjulega styttri en fjórir dagar. Fáist engin svörun við innöndun á nituroxíði, sjá 4.4.

Afvenslun

Hefja ætti tilraunir til að venja barn af INOmax þegar öndunaraðstoð er í lágmarki eða eftir 96 klukkustunda meðferð. Þegar ákvörðun hefur verið tekin um að hætta innöndunarmeðferð með nituroxíði skal minnka skammtinn í 1 ppm í 30 mínútur til eina klukkustund. Verði engin breyting á súrefnisupptöku við að gefa 1 ppm af INOmax ber að auka FiO_2 um 10 %, hætta INOmax gjöf og fylgjast vel með því hvort nýburinn sýni merki um súrefnisskort. Falli súrefnisupptaka um >20 % ber að gefa 5 ppm af INOmax og endurmeta síðan hvort hætta skuli meðferð eftir 12 til 24 klukkustundir. Þau ungbörn sem ekki er hægt að venja af INOmax innan 4 daga skal rannsaka ítarlega með tilliti til annarra sjúkdóma.

Lungnaháþrýstingur í tengslum við hjartaskurðaðgerð

INOmax á einungis að nota þegar búið er að koma venjulegri meðferð í ákjósanlegasta horf. Í klínískum rannsóknum hefur INOmax verið gefið ásamt staðlaðri meðferð fyrir skurðaðgerðir, ásamt lyfjum sem auka samdráttarkraft hjartans og hafa áhrif á æðar. Fylgjast skal vel með blóðaflfræðilegum þáttum og súrefnismettun þegar INOmax er gefið.

Nýburar, ungbörn og smábörn, börn og unglingar á aldrinum 0-17 ára:

Upphafsskammtur nituroxíðs er 10 ppm (milljónarhluti) í innandaðri lofttegund. Auka má skammtinn í allt að 20 ppm ef minni skammtur hefur ekki veitt nægileg klínísk áhrif. Gefa skal minnsta virka skammt og minnka hann svo smám saman niður í 5 ppm að því tilskyldu að þrýstingur í lungnaslagæðum og súrefnismettun í almennum slagæðum haldist innan eðlilegra marka við þennan minni skammt.

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir til stuðnings þeim skammti sem mælt er fyrir um hjá einstaklingum á aldrinum 12-17 ára.

Fullorðnir

Upphafsskammtur nituroxíðs er 20 ppm (milljónarhluti) af innandaðri lofttegund. Auka má skammtinn í allt að 40 ppm ef minni skammtur hefur ekki veitt nægileg klínísk áhrif. Gefa skal minnsta virka skammt og minnka hann svo smám saman niður í 5 ppm að því tilskyldu að þrýstingur í lungnaslagæðum og súrefnismettun í almennum slagæðum haldist innan eðlilegra marka við þennan minni skammt.

Áhrif innandaðs nituroxíðs er hröð, lækkun þrýstings í lungnaslagæð og bætt súrefnismettun koma fram innan 5-20 mínútna. Ef ekki kemur fram nægileg svörun gagnvart skammtinum má auka hann eftir að 10 mínútur eru liðnar.

Íhuga skal að hætta meðferð ef ekki verður vart við lífeðlisfræðilegan ávinning þegar meðferð hefur verið reynd í 30 mínútur.

Hefja má meðferðina hvenær sem er í, fyrir og eftir aðgerð til þess að minnka þrýsting í lungum. Í klínískum rannsóknum var meðferð oft hafin þegar sjúklingur var tekinn af hjarta- og lungnavél. NO til innöndunar hefur verið gefið í allt að 7 daga samfleytt í sambandi við skurðaðgerðir en algengur meðferðartími er 24-48 klst.

Afvenslun
Hefja skal tilraun til að venja einstaklinga af INOmax um leið og blóðaflfræðilegir þættir eru í jafnvægi samtímis því að notkun öndunarvélar og lyfja sem auka samdráttarkraft hjartans er hætt. Hætta skal notkun nituroxíðs til innöndunar smám saman. Minnka skal skammtinn smám saman í 1 ppm á 30 mínútum og fylgjast vel með almennum og miðlægum þrýstingi og síðan hætt.
Reyna skal afvenslun a.m.k. á 12 klst. fresti þegar sjúklingur er í jafnvægi á lágum skammti af INOmax.

Ef dregið er úr innönduðu nituroxíði of hratt, er hætta á að slagæðaþrýstingur í lungum aukist á ný og að blóðrásin komist úr jafnvægi.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun INOmax hjá fyrirburum sem fæðast áður en 34 vikna meðgöngu er náð. Þau gögn sem fyrir liggja eru nefnd í kafla 5.1 en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skömmtun.

Lyfjagjöf
Til notkunar í barka og lungu.

Nituroxíð berst sjúklingnum í gegnum öndunarvél eftir að það hefur verið þynnt með súrefnis-/loftblöndu þar sem notað er viðurkennt (CE-merkt) nituroxíð-skömmtunarkerfi. Við uppsetningu áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um að stilling búnaðarins sé í samræmi við styrk lofttegunda hylkisins.

Skammtarinn þarf að viðhalda stöðugum innöndunarstyrk INOmax óháð öndunarvélinni. Þegar notuð er nýburaöndunarvél með stöðugu flæði er þetta venjulega gert með því að dæla litlu magni af INOmax inn í innöndunarslöngu rásarinnar. Ójafnt flæði í öndunarvélinni getur tengst toppum í nituroxíðstyrk. Nituroxíð-skömmtunarkerfið fyrir ójafnt flæði í öndunarvél ætti að geta komið í veg fyrir toppa nituroxíðstyrks.

Stöðugt verður að mæla styrk INOmax, sem dælt er inn í innöndunarslönguna, nálægt sjúklingnum. Á sama stað þarf einnig að mæla styrk niturdíoxíðs (NO_2) og FiO_2 með rétt stilltum og viðurkenndum (CE-merktum) eftirlitsbúnaði. Til að tryggja öryggi sjúklingsins ber að setja upp viðeigandi viðvaranir um INOmax (± 2 ppm af ávísuðum skammti), NO_2 (1 ppm), og FiO_2 (± 0,05). Þrýstingurinn í INOmax-gashylkinu þarf að sjást svo hægt sé að skipta um gashylki tímanlega svo meðferð raskist ekki af gáleysi og auka gashylki skulu ávallt vera tiltæk. Unnt skal vera að beita INOmax-meðferð með handstýrðum loftskiptum svo sem útsogi, við flutning sjúklings og við endurlífgun.

Bregðist kerfið eða rafmagnsinnstunga skulu vararafhlöður og nituroxíðskömmtunarkerfi ávallt vera til taks. Orkugjafi eftirlitsbúnaðarins á að vera óháður öndunarvélinni.

Efri mörk nituroxíðskammts sem starfsmenn mega verða fyrir (meðaltal) samkvæmt vinnumálalöggjöf flestra landa eru 25 ppm í 8 klukkustundir (30 mg/m^3) og samsvarandi mörk fyrir NO_2 eru 2-3 ppm (4-6 mg/m^3).

Þjálfun í inngjöf

Lykilatriðin í þjálfun starfsfólks sjúkrahúsa eru eftirfarandi:

Rétt uppsetning og tenging
- Tengingar við gashylkið og við öndunarhringrás sjúklings.

Notkun
- Gátlisti fyrir notkun (röð aðgerða sem þarf að framkvæma rétt áður en meðferð hvers sjúklings hefst til að ganga úr skugga um að kerfið starfi rétt og sé hreinsað af NO_2).
- Styrkur nituroxíðs til inngjafar rétt stilltur.
- Hærri og lægri viðvörunarmörk fyrir NO, NO_2 og O_2 á tækinu rétt stillt.

- Notkun handvirka varaskömmtunarkerfisins.
- Réttar aðferðir við að skipta um gashylki og að hreinsa kerfið.
- Bilanaleit fyrir viðvörunarkerfið.
- Stilling eftirlitsbúnaðar fyrir NO, NO_2 og O_2.
- Mánaðarlegt eftirlit með kerfi.

Eftirlit með myndun methemóglóbíns (MetHb)
Vitað er að nýburar og ungabörn hafa lækkaða MetHb-redúktasavirkni samanborið við fullorðna. Mæla skal methemóglóbínstigið innan klukkustundar frá því að INOmax-meðferð hefst með tæki sem greinir á áreiðanlegan hátt á milli fósturhemóglóbíns og methemóglóbíns. Sé það > 2,5% á að minnka INOmax-skammtinn og til greina kemur að nota afoxunarlyf, svo sem metýlenbláma. Þótt óvenjulegt sé að methemóglóbínstigið aukist marktækt, ef það er lágt frá upphafi, ber að mæla það daglega eða annan hvern dag.

Hjá fullorðnum sem gangast undir hjartaskurðaðgerð skal mæla methemóglóbín gildi innan klukkustundar eftir að INOmax meðferð er hafin. Ef brot methemóglóbíns hækkar svo mikið að hætta sé á að það hamli nægilegu súrefnismagni skal minnka skammtinn af INOmax og íhuga lyfjagjöf með afoxunarlyfjum, svo sem metýlen bláum.

Eftirlit með myndun niturdíoxíðs (NO2)
Rétt fyrir meðferð hvers sjúklings skal fara í gegnum tiltekinn aðgerðaferil til að hreinsa kerfið af NO_2. Halda á styrk NO_2 eins lágum og hægt er og alltaf < 0,5 ppm. Sé NO_2 > 0,5 ppm ber að kanna hvort búnaðurinn sé bilaður, endurstilla á NO_2-greiningartækið og draga skal úr INOmax og/eða FiO_2 sé það hægt. Ef óvænt breyting verður á styrk INOmax skal athuga hvort skömmtunarbúnaðurinn sé bilaður og endurstilla greiningartækið.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Nýburar sem vitað er að hafi hægra-vinstra, eða mikið vinstra-hægra blóðflæði.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónóg svörun
Ef álitið er að klínísk svörun sé ófullnægjandi 4-6 klukkustundum eftir að notkun á INOmax hófst ber að hafa eftirfarandi í huga.
Tryggja ber að nituroxíð sé fyrir hendi þegar sjúklingar eru fluttir milli sjúkrahúsa til að koma í veg fyrir að ástand þeirra versni ef INOmax-meðferð sé skyndilega hætt. Íhuga ber að beita björgunaraðgerðum, eins og hjarta- og lungnavél (ECMO) þar sem við á, ef sjúklingi heldur áfram að hraka eða hann sýnir enga framför miðað við aðstæður hverju sinni.

Sérstakir sjúklingahópar
Klínísk próf hafa ekki leitt í ljós nein gagnleg áhrif nituroxíðmeðferðar á sjúklinga með meðfætt þindarslit.

Meðferð fólgin í nituroxíðinnöndun kann að gera hjartabilunarástand enn verra ef um er að ræða vinstra-hægra blóðflæði. Þetta stafar af því að nituroxíðið veldur óæskilegri æðavíkkun í lungum sem leiðir til þess að gegnflæði í lungum, sem þegar er of mikið, eykst enn frekar og kann því að valda framvirkri eða afturvirkri hjartabilun (forward or backward failure). Þess vegna er mælt með því að blóðaflfræði hjarta og lungna séu könnuð með þræðingu lungnaslagæða eða með hjartaómskoðun áður en nituroxíð er gefið. Sýna skal aðgát þegar nituroxíð til innöndunar er notað fyrir sjúklinga með flókna hjartagalla en í slíkum tilvikum skiptir háþrýstingur í lungnaslagæð máli við að viðhalda blóðrás.

Einnig skal sýna aðgát þegar nituroxíð til innöndunar er notað fyrir sjúklinga með skerta starfsemi vinstri slegils og hækkaðan þrýsting frá grunngildi í lungnaháræðum (PCWP) þar sem aukin hætta kann að vera á hjartabilun (t.d. lungnabjúgur).

Meðferð hætt
Ekki skal hætta snögglega að gefa INOmax þar sem það getur aukið þrýsting í lungnaæðum (PAP) og/eða dregið úr súrefnisstyrk blóðs (PaO_2). Súrefnisstyrkur kann að minnka og PAP kann að aukast í börnum sem sýna engin viðbrögð við INOmax. Gæta skal varúðar þegar þau börn eru vanin af því að anda að sér nituroxíði. Tryggja ber að sjúklingar sem þurfa áframhaldandi nituroxíðmeðferð, og flytja þarf á aðrar deildir til frekari meðferðar, fái nituroxíðinngjöf meðan á flutningi stendur. Læknir skal hafa aðgang að nituroxíð-skömmtunarkerfi til vara við rúmstokk sjúklings.

Myndun methemóglóbíns
Stór hluti þess nituroxíðs sem sjúklingurinn andar að sér frásogast í líkamanum. Þau lokaumbrotsefni nituroxíðs sem berast inn í blóðrásina eru aðallega methemóglóbín og nítrat. Fylgjast skal með styrk methemóglóbíns í blóðinu (sjá 4.2).

Myndun NO_2
NO_2 myndast hratt í gasblöndum sem innihalda nituroxíð og O_2, og nituroxíð getur á þann hátt valdið hugsanlegum bólgum og skemmdum í öndunarveginum. Minnka ber nituroxíðskammtinn ef styrkur NO_2 fer yfir 0,5 ppm.

Áhrif á blóðflögur
Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að nituroxíð getur haft áhrif á blóðstorknun og þannig lengt blæðingartímann. Gögn um fullorðið fólk eru mótsagnakennd og rannsóknir með slembiúrtaki sýndu enga aukningu á blæðingum hjá nýburum, sem ekki voru fyrirburar, og voru með öndunarbilun með súrefnisskorti.

Mælt er með reglulegu eftirliti með blóðstorknun og mælingu blæðingartíma ef INOmax er gefið lengur en 24 klst. hjá sjúklingum með óeðlilega blóðflöguvirkni og –fjölda, sjúklingum með lágan storkuþátt eða sjúklingum sem fá blóðþynningarmeðferð.

Bláæðateppusjúkdómur í lungum
Tilkynnt hefur verið um lífshættulegan lungnabjúg við notkun nituroxíðs hjá sjúklingum með bláæðateppusjúkdóm í lungum. Því skal íhuga vandlega möguleikann á bláæðateppusjúkdómi ef einkenni um lungnabjúg koma fram eftir gjöf nituroxíðs hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Ef bláæðateppusjúkdómur er staðfestur skal hætta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum.
Út frá fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að útiloka klínískt marktækar milliverkanir við önnur lyf sem notuð eru við meðferð á öndunarbilun með súrefnisskorti. INOmax kann að valda viðbótaráhrifum sem felast í hættu á methemóglóbíndreyra vegna nituroxíðgjafar, þ.m.t. natríumnítróprússíð og nítróglýserín. INOmax hefur verið notað á öruggan hátt með tólasólíni, dópamíni, dóbútamíni, sterum, yfirborðsvirkum efnum og hátíðniöndunarvél.

Notkun samhliða öðrum æðavíkkandi lyfjum (t.d. síldenafíl) hefur ekki verið rannsökuð til hlítar. Fyrirliggjandi upplýsingar gefa til kynna auka áhrif á miðlæga blóðrás, þrýsting lungnaslagæðar og starfsemi hægri slegils. Sýna skal aðgát ef nituroxíð til innöndunar er gefið ásamt öðrum æðavíkkandi lyfjum sem verka í cGMP eða cAMP kerfunum.

Aukin hætta er á methemóglóbínmyndun ef samtímis nituroxíði eru gefin lyf sem vitað er að hafi tilhneigingu til að auka methemóglóbínstyrk (t.d. alkýlnítröt og súlfónamíð). Því skal sýna varkárni við notkun efna sem valda hækkun á methemóglóbíni meðan á nituroxíðmeðferð stendur. Prílókaín, hvort sem það er gefið til inntöku, sem stungulyf eða staðbundið, getur valdið methemóglóbíndreyra. Gæta verður varúðar þegar INOmax er gefið samtímis lyfjum sem innihalda prílókaín.

Þegar súrefni er til staðar oxast nituroxíð hratt í afleiður sem hafa eituráhrif á berkjuþekju og háræðalungnablöðruvegginn. Aðallega myndast NO_2 sem kann að valda bólgu og skaða í

öndunarfærum. Einnig liggja fyrir gögn varðandi dýr sem gefa til kynna aukið næmi fyrir sýkingum í öndunarfærum við útsetningu fyrir litlum skömmtum af NO_2. Meðan á nituroxíðsmeðferð stendur á NO_2-styrkurinn að vera < 0,5 ppm miðað við nituroxíðskammt sem er < 20 ppm. Ef NO_2-styrkurinn fer yfir 1 ppm skal þegar í stað minnka nituroxíðskammtinn. Sjá 4.2 varðandi upplýsingar til að hafa eftirlit með NO_2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun nituroxíðs hjá þunguðum konum. Hugsanleg hætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki er vitað hvort nituroxíð skilst út í brjóstamjólk.

Ekki skal nota INOmax meðan á meðgöngu og brjóstagjöf stendur.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Ef lyfjagjöf nituroxíðs til innöndunar er skyndilega hætt getur slíkt valdið bakslagi; minnkuðum súrefnisstyrk, auknum miðlægum þrýstingi og síðan lækkuðum slagæðablóðþrýstingi. Afturkippur er algengasta aukaverkunin í tengslum við klíníska notkun INOmax. Slíkur afturkippur kann að koma fram hvort sem er snemma í meðferðinni eða síðar.

Í einni klínískri rannsókn (NINOS) voru meðferðarhóparnir svipaðir með tilliti til nýgengis og alvarleika blæðinga innan hauskúpu, 4-gráðu blæðinga, ónógs súrefnisflutnings umhverfis hliðarhólf heilans (PVL), heilafleygdreps, floga sem þörfnuðust meðferðar með krampaleysandi lyfi, lungnablæðinga eða maga- og garnablæðinga.

Tafla yfir aukaverkanir
Taflan hér á eftir sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun INOmax, ýmist úr CINRGI rannsókninni á 212 nýburum eða samkvæmt reynslu hjá nýburum (< 1 mánaða að aldri).
Tíðniflokkarnir sem fram koma eru byggðir á eftirfarandi flokkun: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Blóðflagna-fæð[a]	-	Methemó-glóbíndreyri[a]	-	-	-
Hjarta	-	-	-	-	-	Hægtaktur[b] (eftir að meðferð er skyndilega hætt)
Æðar	-	Lágur blóðþrýstingur[a,b]	-	-	-	-
Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti	-	Vanþensla lungn[a]	-	-	-	Vefildis-skortur[, d] Mæði[c] Óþægindi fyrir brjósti[c] Þurrkur í hálsi[c]
Taugakerfi	-	-	-	-	-	Höfuð-verkur[c] Sundl[c]

a: Kom fram í klínísku rannsókninni
b: Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu
c: Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu, hjá heilbrigðisstarfsfólki í kjölfar útsetningar fyrir slysni.
d: Gögn um lyfjagátarupplýsingar eftir markaðssetningu (PMSS), áhrif í tengslum við það þegar notkun lyfsins er skyndilega hætt og/eða bilun í skömmtunarbúnaði. Orðið hefur vart við skyndileg bakslagsviðbrögð, svo sem aukna æðaþrengingu í lungum og vefildisskortur þegar meðferð með nituroxíði til innöndunar hefur skyndilega verið hætt sem síðan veldur blóðrásarlosti.

Lýsing á völdum aukaverkunum
Meðferð með nituroxíði til innöndunar kann að valda hækkuðu methemóglóbíni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun INOmax veldur hækkuðu methemóglóbíni og NO_2. Hækkað NO_2 getur valdið bráðum lungnaskaða. Hækkaður methemóglóbíndreyri dregur úr getu blóðrásarinnar til að flytja súrefni. Í klínískum rannsóknum var NO_2 > 3 ppm og methemóglóbín > 7 % meðhöndlað með því að minnka INOmax-skammt eða hætta meðferð.

Meðhöndla má methemóglóbíndreyra, sem hverfur ekki eftir að skammturinn hefur verið minnkaður eða meðferð hætt, með C-vítamíngjöf í æð, metýlenbláma í æð eða blóðgjöf, eftir því hver klíníska staðan er.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX01

Nituroxíð er efni sem margar frumur líkamans framleiða. Það slakar á sléttum æðavöðvum með því að bindast hemhelft sýtósólgúanýlatsýklasa, virkja gúanýlatsýklasa og auka innanfrumumagn hringtengds gúanósín 3',5'-mónófosfats, sem veldur síðan æðavíkkun. Við innöndun veldur það valbundinni æðavíkkun í lungum.

INOmax virðist auka hlutaþrýsting súrefnis í slagæðum (PaO_2) með því að þenja út lungnaæðar í virkari hlutum lungans og beina blóðflæðinu frá þeim svæðum lungans þar sem loftskipti/gegnflæði (V/Q) er lágt til svæða þar sem það er eðlilegt.

Stöðugur háþrýstingur í lungum hjá nýbura (PPHN) á sér annars vegar stað sem fæðingargalli eða er af völdum annarra sjúkdóma svo sem barnabiksásvelgingu (MAS), lungnabólgu, blóðsýkingu, fyrirburaandnauð, meðfæddu þindarsliti (CDH) og vefjavanþroska í lungum. Í þeim tilvikum er æðamótstaða í lungum (PVR) há sem veldur súrefnisskorti af völdum hægri-vinstri samleiðslu blóðs í gegnum opna slagæðarás og sporgat. Hjá nýburum með PPHN bætir INOmax súrefnisupptöku (eins og sést af marktækri aukningu á PaO_2).

Virkni INOmax hefur verið rannsökuð í nýburum, fæddum á tíma og nálægt tíma, sem þjáðust af öndunarbilun ásamt súrefnisskorti af mismunandi ástæðum.

Í NINOS-rannsókninni kom fram að 235 nýburar með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti sem fengu af handahófi 100% O_2 með (n=114) eða án (n=121) nituroxíðs, flestir með upphafsstyrkleikann 20 ppm, voru vandir eftir föngum á lægri skammt þar sem meðferðartíminn var að meðaltali 40 klukkustundir. Tilgangur þessarar tvíblindu slembiröðuðu samanburðarrannsóknar með lyfleysu var að ákvarða hvort notkun nituroxíðs til innöndunar gæti dregið úr dauðsföllum og/eða súrefnismeðferðum (ECMO). Nýburar sem sýndu minna en full viðbrögð við 20 ppm voru rannsakaðir með tilliti til viðbragða við 80 ppm af nituroxíði eða samanburðargasi. Samanlögð tíðni dauðsfalla og/eða upphafsmeðferð með ECMO (áætlaður skilgreindur endapunktur) sýndi marktæk góð áhrif hjá þeim sem fengu nituroxíð (46% á móti 64%, p=0,006). Gögnin bentu einnig til að við hærri skammta af nituroxíði komu ekki fram aukin jákvæð áhrif. Vart var við svipaða tíðni aukaverkana hjá báðum hópum. Frekari rannsóknir á 18-24 mánaða gömlum börnum leiddu svipaðar niðurstöður í ljós hjá báðum hópunum þegar metinn var andlegur þroski ásamt hreyfi-, hljóð- og taugaþroska.

Í CINRGI-rannsókninni voru 186 nýburar, fæddir á tíma og nálægt tíma, með öndunarbilun ásamt súrefnisskorti en án vanþroska lungna, valdir af handahófi til að fá annað hvort INOmax (n=97) eða niturgas (lyfleysa; n=89) með upphafsskammt 20 ppm og því næst vandir niður í 5 ppm á 4 til 24 klukkustundum þar sem meðalmeðferðartíminn var 44 klukkustundir. Áætlaður skilgreindur endapunktur miðaðist við upphaf ECMO-meðferðar. Marktækt færri nýburar í INOmax-hópnum þörfnuðust ECMO samanborið við hinn hópinn (31% á móti 57%, p<0,001). INOmax-hópurinn hafði marktækt bætt súrefnisupptökuna eins og það mældist með PaO_2, OI og lungnablöðru-slagæðastigli (p<0,001 fyrir allar breytur). Af 97 sjúklingum sem gengust undir INOmax-meðferð voru 2 (2%) látnir hætta meðferð vegna methemóglóbínstyrks >4%. Tíðni og fjöldi aukaverkana var svipaður hjá þessum tveimur hópum.

Hjá sjúklingum sem gangast undir hjartaskurðaðgerð verður oft vart við aukinn þrýsting í lungnaslagæð vegna æðaþrengingar í lungum. Sýnt hefur verið fram á að nituroxíð til innöndunar dregur sértækt úr æðaviðnámi í lungum og auknum þrýstingi í lungnaslagæð. Þetta kann að auka útfallsbrot hægra slegils. Þessi áhrif bæta svo blóðrás og súrefnismettun í blóðrás lungna.

Í INOT27 rannsókninni var 795 fyrirburum (meðgöngutími <29 vikur) með öndunarbilun vegna súrefnisskorts slembiraðað til að fá annað hvort INOmax (n=395) í 5 ppm skömmtum eða köfnunarefni (lyfleysa n=400) frá fyrstu 24 klst. eftir fæðingu og meðhöndlaðir í a.m.k. 7 daga, og upp

í allt að 21 dag. Ekki var verulega mikill munur á meginniðurstöðu samsettu endapunktanna, sem voru dauði eða BPD eftir 36 vikna meðgöngu, jafnvel ef aðlögun meðgöngutíma var notuð sem skýribreyta (p=0,40) eða ef fæðingarþyngd var notuð sem skýribreyta (p=0,41). Heildartíðni blæðingar í slegla var 114 (28,9%) hjá þeim nýburum sem fengu iNO samaborið við 91 (22,9%) hjá samanburðarhópnum. Heildarfjöldi dauðsfalla í viku 36 var örlítið hærri hjá iNO hópnum; 53/395 (13,4%) samanborið við 42/397 (10,6%) hjá samanburðarhópnum. Í INOT25 rannsókninni voru áhrif iNO rannsökuð hjá fyrirburum með súrefnisskort en engin aukning kom fram á lifun án BPD. Hins vegar varð ekki vart við mun á nýgengi IVH eða dauða í þessari rannsókn. Í BALLR1 rannsókninni voru áhrif iNO á fyrirbura einnig metin en iNO var gefið frá degi 7 í 20 ppm skömmtum og veruleg aukning kom fram á lifun án BPD eftir 36 vikna meðgöngu, 121 (45% samanborið við 95 (35,4%)) p<0,028. Engin merki komu fram um auknar aukaverkanir í rannsókninni.

Nituroxíð hvarfast við súrefni og myndar niturdíoxíð.

Nituroxíð hefur óparaða rafeind sem gerir efnasambandið hvarfgjarnt. Í lifandi vefjum getur nituroxíð myndað peroxýnítrít með súperoxíði (O_2^-), sem er óstöðugt efni sem getur valdið skaða á vefjum með fleiri redoxhvörfum. Að auki er nituroxíð hvarfsækið í metallóprótín og getur einnig hvarfast við SH-hópa í prótínmyndandi nitrósýlefnum. Klínísk marktækni með tilliti til hvarfgirni nituroxíðs í vefjum er óþekkt. Rannsóknir gefa til kynna að nituroxíð veldur lyfhrifum í lungum við styrkleika í öndunarvegi allt niður í 1 ppm.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á INOmax hjá öllum undirhópum barna með viðvarandi lungnaháþrýsting og aðra hjarta- og lungnasjúkdóma. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf nituroxíðs hafa verið rannsökuð hjá fullorðnum. Nituroxíð frásogast í líkamanum eftir inníöndun. Megnið af því fer um háræðakerfi lungna þar sem það sameinast hemóglóbíni sem er 60 % - 100 % súrefnismettað. Þegar súrefnismettunin er svo mikil binst nituroxíðið aðallega oxýhemóglóbíni og myndar þá methemóglóbín og nítrat. Þegar súrefnismettunin er lítil getur nituroxíðið sameinast deoxýhemóglóbíni sem skammvinnt myndar nítrósýlhemóglóbín sem umbreytist í nituroxíð og methemóglóbín þegar það kemst í samband við súrefni. Í lungunum getur nituroxíðið sameinast súrefni og vatni og myndað annars vegar niturdíoxíð og hins vegar nítrít sem milliverka með oxýhemóglóbíni við myndun methemóglóbíns og nítrats. Lokaumbrotsefni nituroxíðs sem fara út í blóðrásina eru þannig aðallega methemóglóbín og nítrat.

Methemóglóbínhneigð hefur verið rannsökuð með tilliti til tíma og styrks í nýburum með öndunarbilun. Styrkur methemóglóbíns eykst fyrstu 8 klukkustundirnar sem þeir anda því að sér. Methemóglóbínstigið var að meðaltali undir 1 % í hópnum sem fékk lyfleysu og í 5 ppm og 20 ppm INOmax hópunum en náði um 5 % í 80 ppm INOmax-hópnum. Einungis var vart við methemóglóbínstig > 7 % hjá sjúklingum sem fengu 80 ppm en þeir voru um 35 % af hópnum. Að meðaltali þurfti 10 ± 9 (SD) klukkustundir til að ná hámarksmethemóglóbíni (miðtala 8 klukkustundir) hjá þessum 13 sjúklingum en einn sjúklingur komst ekki yfir 7 % fyrr en eftir 40 klukkustundir.

Nítrat sem er aðalumbrotsefni nituroxíðs skilst út með þvagi, það er um > 70 % af því nituroxíði sem andað er inn. Nítrat skilst úr blóðvökva í nýrum með hraða sem er nálægt gauklasíunarhraða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir í dýrarannsóknum komu einungis fram við skammta sem voru mikið stærri en hámarksskammtar fyrir menn, sem bendir til lítils vægis fyrir klíníska notkun.

Alvarlegar eiturverkanir eru tengdar súrefnisskorti vegna hækkunar methemóglóbíns.

Nituroxíð hefur eiturverkandi áhrif á erfðaefni í sumum prófunum. Engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif voru greinilegar þegar váhrif við innöndun voru upp að ráðlögðum

skammti (20 milljónarhlutar, ppm) hjá rottum í 20 klst./dag í allt að tvö ár. Aukin váhrif hafa ekki verið rannsökuð.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkun á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Nitur

6.2 Ósamrýmanleiki

Ef súrefni er til staðar myndar NO hratt NO_2 (sjá kafla 4.5).

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fara verður eftir öllum reglum um geymslu þrýstihylkja.

Geymið gashylkin innandyra í vel loftræstum rýmum eða utandyra í loftræstum skýlum þar sem þau eru varin fyrir regni og beinu sólarljósi.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

Geymsla í lyfjabúri
Gashylkin á að geyma í rúmgóðum, hreinum og læstum rýmum sem eru einungis notuð til að geyma gas til lækninga. Innan þeirra á að vera aðgreint athafnasvæði, einungis til geymslu á nituroxíðhylkjum.

Geymsla á sjúkradeildum
Koma á gashylkjunum fyrir á viðeigandi stað með búnaði þannig að þau standi upprétt.

Flutningur á gashylkjum
Flytja á gashylkin með viðeigandi efnum til að vernda þau gegn hnjaski og áföllum.
Meðan á flutningi sjúklings stendur, sem þarf INOmax-meðferð innan sjúkrahúss eða milli sjúkrahúsa, ætti að festa gashylkin þannig að þau standi lóðrétt til að tryggja að útstreymi sé jafnt. Athuga ber sérstaklega að festa þrýstijafnarann til að koma í veg fyrir að bilun verði af slysni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir:2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með

einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Leiðbeiningar um notkun/meðhöndlun INOmax
Til að komast hjá vandkvæðum skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum út í ystu æsar:
- athuga skal hvort ástand efnisins sé í lagi fyrir notkun,
- festa skal gashylkin tryggilega í geymslu til að koma í veg fyrir að þau falli um koll,
- lokinn á að vera alveg opinn þegar hann er í notkun og skal ekki opna hann með afli,
- loka sem er gallaður skal hvorki nota né gera við. Honum skal skilað til söluaðila,
- ekki skal nota gashylki með loka sem er ekki verndaður með hlíf eða hettu,
- nota skal sértengingu, með 30 mm gengjum sem eru sérhannaðar fyrir heilbrigðisstofnanir , í samræmi við ISO 5145 staðalinn og þrýstijafnara sem þolir að minnsta kosti 1,5 faldan notkunarþrýsting gashylkisins (155 bar),
- hreinsa á alla nituroxíðblöndu úr þrýstijafnaranum fyrir hverja notkun til að koma í veg fyrir innöndun á NO_2,
- ekki skal herða þrýstijafnarann með töng svo ekki sé hætta á að þéttið eyðileggist.

Allur búnaður, þar með taldir tenglar, slöngur og rafrásir, sem notaður eru til að leiða nituroxíðið skal gerður úr efnum sem samrýmast gasinu. Skipta má kerfinu í tvö svæði með tilliti til tæringar: 1) frá loku gashylkisins til rakatækisins (þurrt gas) og 2) frá rakatækinu til frárásarinnar (rakt gas sem hugsanlega inniheldur NO_2). Próf sýna að þurra nituroxíðblöndu má nota með flestum efnum. Hins vegar skapar nærvera niturdíoxíðs og raka skaðlegt andrúmsloft. Einungis er hægt að mæla með ryðfríu stáli sem smíðaefni úr málmi. Þær prófuðu fjölliður sem hægt er að nota í nituroxíð-skömmtunarkerfum eru polýetýlen (PE) og pólýprópýlen (PP). Ekki ætti að nota bútýlgúmmí, pólýamíð og pólýúretan. Pólýtríflúorklóróetýlen , hexaflúorprópen-vínýlidensamfjölliður og pólýtetraflúoretýlen hafa verið notuð mikið með hreinu nituroxíði og öðrum tærandi lofttegundum. Þessi efni voru talin svo óhvarfgjörn að ekki þótti nauðsynlegt að framkvæma próf á þeim.

Bannað er að tengja gashylkin við hvers konar gasdreifikerfi þar sem nituroxíð er leitt úr hylkjunum í útstöðvar.

Almennt er ekki þörf á hreinsun á umfram gasi en þó skal huga að gæðum andrúmslofts á vinnustaðnum og styrkur NO eða NO2/NOx má ekki fara yfir viðmiðunarmörk fyrir váhrif í starfi samkvæmt gildandi reglum. Aukaverkanir hjá heilbrigðisstarfsfólki hafa verið tengdar útsetningu INOmax fyrir slysni. (sjá kafla 4.8).

Hylki með venjulegum ventlakrana er ekki hægt að notameð INOmax DSIR skömmtunarkerfinu.

Leiðbeiningar um förgun gashylkis
Ekki skal henda gashylki þegar það er tómt. Birgðasali sækir tóm gashylki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/001/194/003, EU/1/001/194/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. ágúst 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS>

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt á öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim á sama tíma.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir útgáfu nýrrar ábendingar fyrir lyfið í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi samþykkja innihald og snið fræðsluefnisins í samráði við til þess bært yfirvald í viðkomandi landi.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að við útgáfu nýrrar ábendingar sé öllu heilbrigðisstarfsfólki, sem búist er við að muni nota og/eða ávísa INOmax sem hluta af meðferð við lungnaháþrýstingi fyrir, meðan eða eftir skurðaðgerð á hjarta hjá fullorðnum og börnum, veittur fræðslupakki.

Fræðslupakkinn á að innihalda eftirfarandi:
- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil fyrir INOmax
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Fræðsluefnið á að innihalda upplýsingar um eftirfarandi megin atriði:

- Hætta á bakslagsviðbrögðum og varúðarráðstafanir sem viðhafa skal þegar meðferð er hætt
- Hætta sem stafar af því þegar INOmax meðferð er skyndilega hætt, ef skömmtunarkerfið bilar, og hvernig skuli koma í veg fyrir slíkt
- Eftirlit með methemóglóbíngildum
- Eftirlit með myndun NO_2
- Hugsanleg hætta á blæðingar- og blóðstorkuröskunum
- Hugsanleg hætta ef lyfið er notað ásamt öðrum æðavíkkandi efnum sem virka á cGMP eða cAMP

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

2 lítra gashylki

1. HEITI LYFS

INOmax 400 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.
Nituroxíð.

2. VIRK(T) EFNI

Nituroxíð (NO) 400 ppm mól/mól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig nitur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lyfjagas undir þrýstingi
Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í öndunarfæri.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gangið úr skugga um að foreldrar/forráðamenn hafi lesið og skilið fylgiseðilinn áður en barninu er gefið lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fylgja verður öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja.

Geymið gashylkin upprétt í vel loftræstu rými.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ekki má henda notuðum gashylkjum. Öllum gashylkjum á að skila til birgðasala til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/194/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

10 lítra gashylki

1. HEITI LYFS

INOmax 400 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.
Nituroxíð.

2. VIRK(T) EFNI

Nituroxíð (NO) 400 ppm mól/mól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig nitur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lyfjagas undir þrýstingi
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í öndunarfæri.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gangið úr skugga um að foreldrar/forráðamenn hafi lesið og skilið fylgiseðilinn áður en barninu er gefið lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fylgja verður öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja.

Geymið gashylkin upprétt í vel loftræstu rými.
Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ekki má henda notuðum gashylkjum. Öllum gashylkjum á að skila til birgðasala til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/194/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

2 lítra gashylki

1. HEITI LYFS

INOmax 800 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.
Nituroxíð.

2. VIRK(T) EFNI

Nituroxíð (NO) 800 ppm mól/mól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig nitur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lyfjagas undir þrýstingi
Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í öndunarfæri.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gangið úr skugga um að foreldrar/forráðamenn hafi lesið og skilið fylgiseðilinn áður en barninu er gefið lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fylgja verður öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja.

Geymið gashylkin upprétt í vel loftræstu rými.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ekki má henda notuðum gashylkjum. Öllum gashylkjum á að skila til birgðasala til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/194/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

10 lítra gashylki

1. HEITI LYFS

INOmax 800 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi.
Nituroxíð.

2. VIRK(T) EFNI

Nituroxíð (NO) 800 ppm mól/mól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig nitur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lyfjagas undir þrýstingi
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í öndunarfæri.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gangið úr skugga um að foreldrar/forráðamenn hafi lesið og skilið fylgiseðilinn áður en barninu er gefið lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fylgja verður öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja.

Geymið gashylkin upprétt í vel loftræstu rými.
Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ekki má henda notuðum gashylkjum. Öllum gashylkjum á að skila til birgðasala til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/194/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

INOmax 400 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi
Nituroxíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um INOmax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota INOmax
3. Hvernig nota á INOmax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á INOmax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um INOmax og við hverju það er notað

INOmax inniheldur nituroxíð, lofttegund sem er ætluð til meðferðar á:
- Nýburum með lungnabilun sem tengist háum blóðþrýstingi í lungunum, ástand sem þekkt er sem öndunarbilun ásamt súrefnisskorti. Við innöndun getur þessi lofttegundablanda aukið blóðstreymi um lungun sem kann að auka súrefnismagnið í blóði barnsins.

- Nýburum, ungbörnum, börnum, unglingum, 0-17 ára, og fullorðnum með háan blóðþrýsting í lungum, í tengslum við hjartaskurðaðgerð. Þessi lofttegundablanda getur bætt virkni hjartans og aukið blóðflæði um lungun en það getur hjálpað til við að auka það magn súrefnis sem berst í blóðið.

2. Áður en byrjað er að nota INOmax

Ekki má nota INOmax
- Ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) eruð með ofnæmi fyrir nituroxíði eða öðrum innihaldsefnum INOmax. (Sjá kafla 6 „Aðrar upplýsingar“ þar sem finna má lista yfir innihaldsefni).
- Ef þér hefur verið sagt að þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) séuð með óeðlilega hringrás innan hjartans.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun INOmax
Ekki er víst að nituroxíð til innöndunar beri alltaf tilætlaðan árangur og því er hugsanlegt að aðrar meðferðir teljist nauðsynlegar fyrir þig eða barnið.

Nituroxíð til innöndunar kann að hafa áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Fylgst verður með þessu með blóðprufum og ef á þarf að halda verður skammtur nituroxíðs til innöndunar minnkaður.

Nituroxíð kann að hvarfast við súrefni og mynda nitur tvíoxíð sem getur valdið ertingu í loftvegum. Læknirinn þinn eða barnsins mun fylgjast með nitur tvíoxíði og ef vart verður við há gildi verður INOmax meðferðin aðlöguð og minnkuð í samræmi við það.

Nituroxíð til innöndunar kann að hafa væg áhrif á blóðflögur (hluta blóðsins sem hjálpa til við storknun þess) hjá þér eða barninu og fylgjast skal með merkjum um blæðingu og/eða margúl. Ef þú tekur eftir merkjum eða einkennum sem kunna að tengjast blæðingu skaltu strax láta lækninn vita.

Engin áhrif nituroxíðs til innöndunar hafa verið skráð hjá nýburum með vansköpun sem lýsir sér í vanþroskaðri þind, svokallað ‚meðfætt þindarslit'.

Hjá nýburum með tilteknar vanskapanir í hjarta sem læknar nefna ‚meðfædda hjartagalla' kann nituroxíð til innöndunar að hægja á blóðrás.

Tilkynnt hefur verið um vökvasöfnun við notkun nituroxíðs hjá sjúklingum með sjúkdóm vegna stíflu eða þrengingar í lungnaæð. Hafðu strax samband við lækninn, ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) fáið andnauð eða erfiðleika með öndun.

Börn

INOmax skal ekki nota handa fyrirburum fæddum eftir < 34 vikna meðgöngu.

Notkun annarra lyfja samhliða INOmax Læknirinn ákveður hvenær meðhöndla eigi þig eða barnið þitt með INOmax og með öðrum lyfjum og fylgist nákvæmlega með meðferðinni.

Látið lækninn vita ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) eruð að taka eða hafið tekið inn eða notað lyf nýlega, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf geta haft áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Svo sem prílókaín (staðdeyfilyf sem er notað til verkjastillingar í tengslum við aðgerðir sem valda minniháttar sársaukar, t.d. við saum, og við minniháttar skurðaðgerðir eða greiningarferli) eða glýserín þrínítrat (notað til meðferðar við verk fyrir brjósti). Læknirinn mun ganga úr skugga um að blóðið geti borið nægilegt magn súrefnis á meðan þú tekur þessi lyf.

Meðganga og brjóstagjöf
Ekki er mælt með notkun INOmax á meðgöngu eða við brjóstagjöf. Láttu lækninn vita áður en meðferð er hafin með INOmax ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ert með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla
Á ekki við.

INOmax inniheldur köfnunarefni.

3. Hvernig nota á INOmax

Læknir barnsins ákveður hæfilegan skammt af INOmax og gefur þér eða barninu INOmax í lungun með búnaði sem er hannaður til gjafar þessarar lofttegundar. Þessi lyfjagjafarbúnaður tryggir að rétt magn nituroxíðs sé gefið með því að þynna INOmax með blöndu af súrefni/lofti rétt áður en þú færð það gefið.

Til að tryggja öryggi þitt eða barns þíns er búnaðurinn sem notaður er til að gefa INOmax búinn tækjum sem mæla stöðugt magn nituroxíðs, súrefnis og niturdíoxíðs (efni sem verður til þegar nituroxíði og súrefni er blandað saman) sem berst til lungnanna.

Læknirinn ákveður hversu lengi þér eða barninu þínu er gefið INOmax.

INOmax er gefið í skömmtum sem nemur 10 til 20 ppm, (hámarksskammtur 20 ppm fyrir börn og 40 ppm fyrir fullorðna) eða hlutum á hverja milljón af gasi sem þú eða barnið þitt andið að ykkur. Leitast verður við að nota minnsta árangursríka skammt. Meðferð reynist yfirleitt nauðsynleg í u.þ.b. 4 daga hjá nýburum með lungnabilun í tengslum við háan blóðþrýsting í lungum. Hjá börnum og fullorðnum með háan blóðþrýsting í lungum í tengslum við hjartaskurðaðgerð er INOmax yfirleitt gefið í 24-48 klst. Hins vegar er hugsanlegt að meðferð með INOmax standi lengur.

Ef þú eða barnið þitt fáið meira af INOmax en mælt er fyrir um

Of mikið magn nituroxíðs til innöndunar kann að hafa áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Fylgst verður með þessu með blóðprufum og ef á þarf að halda verður skammtur INOmax minnkaður og hugsanlega verður íhugað að gefa lyf svo sem C vítamín, methýlen bláma eða jafnvel blóðgjöf til þess að bæta getu blóðsins til að flytja súrefni.

Ef hætt er að nota INOmax

Ekki skal hætta meðferð með INOmax skyndilega.Vart hefur orðið við lágan blóðþrýsting eða aukinn þrýsting í lungum að nýju þegar meðferð með INOmax er skyndilega hætt án þess að minnka skammtinn fyrst.

Í lok meðferðar minnkar læknirinn smám saman magnið af INOmax sem þér eða barninu er gefið því að blóðrásin í lungunum þarf að fá tækifæri til að aðlagast súrefni/lofti án INOmax. Því getur það tekið einn eða tvo daga fyrir þig eða barnið að hætta meðferð með INOmax.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn skoðar þig eða barnið vel með tilliti til hvers kyns aukaverkana.

Aukaverkanir sem hafa reynst mjög algengar (*koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:
- Lág blóðflögugildi.

Aukaverkanir sem hafa reynst algengar (*koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 100*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:
- lágur blóðþrýstingur, loftlaust eða samfallið lunga

Aukaverkanir sem hafa reynst sjaldgæfar (*koma fyrir hjá á milli 1 notanda af 100 og 1 notanda af 1000*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:
- aukning methemóglóbíns og þar með minnkuð geta blóðs til að flytja súrefni.

Aukaverkanir sem kunna að koma fram af óþekktri tíðni (*ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*) eru:
- Hægtaktur (hæghjartsláttartíðni) eða of lítið súrefnismagn í blóði (súrefnismettunarfall/súrefnisskortur) vegna þess að meðferð var hætt skyndilega, .
- Höfuðverkur, sundl, þurrkur í hálsi eða mæði í kjölfar útsetningar fyrir nituroxíði í andrúmslofti fyrir slysni (t.d. leki úr búnaði eða hylki).

Láttu starfsfólk strax vita ef þú færð höfuðverk þegar þú ert í miklu návígi við barnið þitt meðan það fær INOmax.

Látið lækninn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, jafnvel eftir að þú eða barnið eruð komið heim af sjúkrahúsinu, eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á INOmax

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Aðeins starfsfólk sjúkrahúss skal nota og meðhöndla INOmax til meðferðar.
- INOmax hylki skal geyma á öruggum stað til að koma í veg fyrir að þau detti og geti þannig valdið skaða.
- INOmax skal aðeins notað og gefið af starfsfólki sem hefur fengið sérstaka þjálfun í notkun og meðhöndlun INOmax.

Fara verður eftir öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja. Sérfræðingar á sjúkrahúsinu hafa yfirumsjón með geymslunni. Geyma skal gashylkin innandyra í vel loftræstum rýmum eða í loftræstum skýlum þar sem þau eru varin fyrir regni og beinu sólarljósi.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

Geymsla í lyfjabúri
Gashylkin ætti að geyma í rúmgóðum, hreinum og læstum rýmum sem eru einungis notuð til að geyma gas til lækninga. Innan þeirra ætti að vera aðgreint athafnasvæði einungis til geymslu á nituroxíðgashylkjum.

Geymsla á sjúkradeildum
Koma ætti gashylkjunum fyrir á viðeigandi stað með búnaði þannig að þau standi upprétt.

Ekki skal fleygja gashylkinu þegar það er tómt. Birgðaaðili mun sækja tóm gashylki.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur INOmax

Virka innihaldsefnið er nituroxíð 400 ppm mól/mól.
Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

Önnur innihaldsefni eru nitur.

Útlit INOmax og pakkningastærðir

Lyfjagas undir þrýstingi

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

INOmax fæst í 2 lítra og 10 lítra gashylkjum úr áli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

Framleiðandi
Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Frakklandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavik
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@linde.com

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

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

Latvija
Linde Gas SIA
Skanstes iela 25 LV - 1013 RīgaTel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/YYYY.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

INOmax 800 ppm mól/mól lyfjagas undir þrýstingi
Nituroxíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um INOmax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota INOmax
3. Hvernig nota á INOmax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á INOmax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um INOmax og við hverju það er notað

INOmax inniheldur nituroxíð, lofttegund sem er ætluð til meðferðar á:
- Nýburum með lungnabilun sem tengist háum blóðþrýstingi í lungunum, ástand sem þekkt er sem öndunarbilun ásamt súrefnisskorti. Við innöndun getur þessi lofttegundablanda aukið blóðstreymi um lungun sem kann að auka súrefnismagnið í blóði barnsins.

- Nýburum, ungbörnum, börnum, unglingum, 0-17 ára, og fullorðnum með háan blóðþrýsting í lungum, í tengslum við hjartaskurðaðgerð. Þessi lofttegundablanda getur bætt virkni hjartans og aukið blóðflæði um lungun en það getur hjálpað til við að auka það magn súrefnis sem berst í blóðið.

2. Áður en byrjað er að nota INOmax

Ekki má nota INOmax
- Ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) eruð með ofnæmi fyrir nituroxíði eða öðrum innihaldsefnum INOmax. (Sjá kafla 6 „Aðrar upplýsingar“ þar sem finna má lista yfir innihaldsefni).
- Ef þér hefur verið sagt að þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) séuð með óeðlilega hringrás innan hjartans.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun INOmax
Ekki er víst að nituroxíð til innöndunar beri alltaf tilætlaðan árangur og því er hugsanlegt að aðrar meðferðir teljist nauðsynlegar fyrir þig eða barnið.

Nituroxíð til innöndunar kann að hafa áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Fylgst verður með þessu með blóðprufum og ef á þarf að halda verður skammtur nituroxíðs til innöndunar minnkaður.

Nituroxíð kann að hvarfast við súrefni og mynda nitur tvíoxíð sem getur valdið ertingu í loftvegum. Læknirinn þinn eða barnsins mun fylgjast með nitur tvíoxíði og ef vart verður við há gildi verður INOmax meðferðin aðlöguð og minnkuð í samræmi við það.

Nituroxíð til innöndunar kann að hafa væg áhrif á blóðflögur (hluta blóðsins sem hjálpa til við storknun þess) hjá þér eða barninu og fylgjast skal með merkjum um blæðingu og/eða margúl. Ef þú tekur eftir merkjum eða einkennum sem kunna að tengjast blæðingu skaltu strax láta lækninn vita.

Engin áhrif nituroxíðs til innöndunar hafa verið skráð hjá nýburum með vansköpun sem lýsir sér í vanþroskaðri þind, svokallað ‚meðfætt þindarslit'.

Hjá nýburum með tilteknar vanskapanir í hjarta sem læknar nefna ‚meðfædda hjartagalla' kann nituroxíð til innöndunar að hægja á blóðrás.

Tilkynnt hefur verið um vökvasöfnun við notkun nituroxíðs hjá sjúklingum með sjúkdóm vegna stíflu eða þrengingar í lungnaæð. Hafðu strax samband við lækninn, ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) fáið andnauð eða erfiðleika með öndun.

Börn

INOmax skal ekki nota handa fyrirburum fæddum eftir < 34 vikna meðgöngu.

Notkun annarra lyfja samhliða INOmax Læknirinn ákveður hvenær meðhöndla eigi þig eða barnið þitt með INOmax og með öðrum lyfjum og fylgist nákvæmlega með meðferðinni.

Látið lækninn vita ef þú (sem sjúklingur) eða barnið þitt (sem sjúklingur) eruð að taka eða hafið tekið inn eða notað lyf nýlega, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf geta haft áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Svo sem prílókaín (staðdeyfilyf sem er notað til verkjastillingar í tengslum við aðgerðir sem valda minniháttar sársaukar, t.d. við saum, og við minniháttar skurðaðgerðir eða greiningarferli) eða glýserín þrínítrat (notað til meðferðar við verk fyrir brjósti). Læknirinn mun ganga úr skugga um að blóðið geti borið nægilegt magn súrefnis á meðan þú tekur þessi lyf.

Meðganga og brjóstagjöf
Ekki er mælt með notkun INOmax á meðgöngu eða við brjóstagjöf. Láttu lækninn vita áður en meðferð er hafin með INOmax ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ert með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla
Á ekki við.

INOmax inniheldur köfnunarefni

3. Hvernig nota á INOmax

Læknir barnsins ákveður hæfilegan skammt af INOmax og gefur þér eða barninu INOmax í lungun með búnaði sem er hannaður til gjafar þessarar lofttegundar. Þessi lyfjagjafarbúnaður tryggir að rétt magn nituroxíðs sé gefið með því að þynna INOmax með blöndu af súrefni/lofti rétt áður en þú færð það gefið.

Til að tryggja öryggi þitt eða barns þíns er búnaðurinn sem notaður er til að gefa INOmax búinn tækjum sem mæla stöðugt magn nituroxíðs, súrefnis og niturdíoxíðs (efni sem verður til þegar nituroxíði og súrefni er blandað saman) sem berst til lungnanna.

Læknirinn ákveður hversu lengi þér eða barninu þínu er gefið INOmax.

INOmax er gefið í skömmtum sem nemur 10 til 20 ppm, (hámarksskammtur 20 ppm fyrir börn og 40 ppm fyrir fullorðna) eða hlutum á hverja milljón af gasi sem þú eða barnið þitt andið að ykkur. Leitast verður við að nota minnsta árangursríka skammt. Meðferð reynist yfirleitt nauðsynleg í u.þ.b. 4 daga hjá nýburum með lungnabilun í tengslum við háan blóðþrýsting í lungum. Hjá börnum og fullorðnum með háan blóðþrýsting í lungum í tengslum við hjartaskurðaðgerð er INOmax yfirleitt gefið í 24-48 klst. Hins vegar er hugsanlegt að meðferð með INOmax standi lengur.

Ef þú eða barnið þitt fáið meira af INOmax en mælt er fyrir um

Of mikið magn nituroxíðs til innöndunar kann að hafa áhrif á getu blóðsins til að flytja súrefni. Fylgst verður með þessu með blóðprufum og ef á þarf að halda verður skammtur INOmax minnkaður og hugsanlega verður íhugað að gefa lyf svo sem C vítamín, methýlen bláma eða jafnvel blóðgjöf til þess að bæta getu blóðsins til að flytja súrefni.

Ef hætt er að nota INOmax

Ekki skal hætta meðferð með INOmax skyndilega.Vart hefur orðið við lágan blóðþrýsting eða aukinn þrýsting í lungum að nýju þegar meðferð með INOmax er skyndilega hætt án þess að minnka skammtinn fyrst.

Í lok meðferðar minnkar læknirinn smám saman magnið af INOmax sem þér eða barninu er gefið því að blóðrásin í lungunum þarf að fá tækifæri til að aðlagast súrefni/lofti án INOmax. Því getur það tekið einn eða tvo daga fyrir þig eða barnið að hætta meðferð með INOmax.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn skoðar þig eða barnið vel með tilliti til hvers kyns aukaverkana.

Aukaverkanir sem hafa reynst mjög algengar (*koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:

- Lág blóðflögugildi.

Aukaverkanir sem hafa reynst algengar (*koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 100*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:

- lágur blóðþrýstingur, loftlaust eða samfallið lunga

Aukaverkanir sem hafa reynst sjaldgæfar (*koma fyrir hjá á milli 1 notanda af 100 og 1 notanda af 1000*) í tengslum við meðferð með INOmax eru meðal annars:

- aukning methemóglóbíns og þar með minnkuð geta blóðs til að flytja súrefni.

Aukaverkanir sem kunna að koma fram af óþekktri tíðni (*ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*) eru:

- Hægtaktur (hæg hjartsláttartíðni) eða of lítið súrefnismagn í blóði (súrefnismettunarfall/súrefnisskortur) vegna þess að meðferð var hætt skyndilega, .
- Höfuðverkur, sundl, þurrkur í hálsi eða mæði í kjölfar útsetningar fyrir nituroxíði í andrúmslofti fyrir slysni (t.d. leki úr búnaði eða hylki).

Láttu starfsfólk strax vita ef þú færð höfuðverk þegar þú ert í miklu návígi við barnið þitt meðan það fær INOmax.

Látið lækninn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, jafnvel eftir að þú eða barnið eruð komið heim af sjúkrahúsinu, eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn,lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á INOmax

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Aðeins starfsfólk sjúkrahúss skal nota og meðhöndla INOmax til meðferðar.
- INOmax hylki skal geyma á öruggum stað til að koma í veg fyrir að þau detti og geti þannig valdið skaða.
- INOmax skal aðeins notað og gefið af starfsfólki sem hefur fengið sérstaka þjálfun í notkun og meðhöndlun INOmax.

Fara verður eftir öllum reglum um meðhöndlun þrýstihylkja. Sérfræðingar á sjúkrahúsinu hafa yfirumsjón með geymslunni. Geyma skal gashylkin innandyra í vel loftræstum rýmum eða í loftræstum skýlum þar sem þau eru varin fyrir regni og beinu sólarljósi.

Verndið gashylkin fyrir hnjaski, áföllum, tæringu og eldfimum efnum, raka, hita- eða íkveikjuvöldum.

Geymsla í lyfjabúri
Gashylkin ætti að geyma í rúmgóðum, hreinum og læstum rýmum sem eru einungis notuð til að geyma gas til lækninga. Innan þeirra ætti að vera aðgreint athafnasvæði einungis til geymslu á nituroxíðgashylkjum.

Geymsla á sjúkradeildum
Koma ætti gashylkjunum fyrir á viðeigandi stað með búnaði þannig að þau standi upprétt.

Ekki skal fleygja gashylkinu þegar það er tómt. Birgðaaðili mun sækja tóm gashylki.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur INOmax

Virka innihaldsefnið er nituroxíð 800 ppm mól/mól.
Þegar 2 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 307 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.
Þegar 10 lítra gashylki er fyllt við 155 bara raunþrýsting fást 1535 lítrar af gasi við 1 bars þrýsting við 15°C.

Önnur innihaldsefni eru nitur.

Útlit INOmax og pakkningastærðir

Lyfjagas undir þrýstingi

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

2ja lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og stöðluðum ventlakrana.

10 lítra gashylki úr áli (auðkennt með blágrænni öxl og hvítum búk) fyllt við 155 bara þrýsting, með einstefnu þrýstiventli úr ryðfríu stáli með sérstöku úttakstengi og INOmeter tæki fyrir ventlakrana.

INOmax fæst í 2 lítra og 10 lítra gashylkjum úr áli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Linde Healthcare AB
Rättarvägen 3
169 68 Solna
Svíþjóð

Framleiðandi
Linde France
Z.I. Limay Porcheville
3 avenue Ozanne
78440 Porcheville
Frakklandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Linde Gas ehf
Breiðhöfða 11
IS - 110 Reykjavik
Sími: + 354 577 3030
healthcare.is@linde.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Linde Gas SIA
Skanstes iela 25 LV - 1013 RīgaTel: +371 67023900
ksc.lv@linde.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/YYYY.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is