

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vasokinox 800 ppm mol/mol medisinsk gass, komprimert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nitrogenmonoksid 800 ppm mol/mol.

Nitrogenmonoksid (NO) 0,800 ml i nitrogen (N₂) 999,2 ml

Én 2-liters gassbeholder fylt til 200 bars trykk gir 0,4 m³ gass ved 1 bars trykk og 15 °C.

Én 11-liters gassbeholder fylt til 200 bars trykk gir 2,1 m³ gass ved 1 bars trykk og 15 °C.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk gass, komprimert. Fargeløs og luktfri gass.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vasokinox er sammen med ventilasjonsstøtte og andre hensiktsmessige virkestoffer, indisert til behandling av:

- nyfødte barn $\geq$ 34 uker gestasjonsalder med hypoksisk respirasjonssvikt assosiert med klinisk eller ekkokardiografisk påvisning av pulmonal hypertensjon, for å forbedre oksygenopptaket og redusere behovet for ekstrakorporeal membranoksygenering.

- perioperativ pulmonal hypertensjon hos voksne og nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og ungdom i alderen 0-17 år i forbindelse med hjerteoperasjon, for selektivt å senke pulmonalt arterietrykk og forbedre høyre ventrikelfunksjon og oksygenering ved å øke luftgjennomstrømningen i lungene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Doseringen fastsettes av pasientens kliniske tilstand (alvorlighetsgraden av pulmonal arteriell hypertensjon) og pasientens alder.

Prinsippet med laveste effektive dose må være regelen for å begrense de toksiske effektene i forbindelse med administrasjon av nitrogenmonoksid. Behandling med Vasokinox bør ikke avbrytes brått for å unngå risikoen for reboundeffekter.

a) Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Nitrogenmonoksid må forskrives i samråd med en lege som har erfaring med intensivbehandling av nyfødte. Forskrivning bør begrenses til nyfødtavdelinger der det er gitt tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenmonoksid.

Vasokinox må kun gis når det er forskrevet av en nyfødtspesialist.

Inhalert NO må først brukes etter at respirasjonsstøtten er optimalisert i henhold til mer nøyaktig klinisk praksis. Dette omfatter optimalisering av respirasjonsvolum/-trykk og lungetilgang (surfactant, høyfrekvensventilasjon og positivt endeekspirasjonstrykk) i henhold til pasientens behov. Maksimal anbefalt dose med inhalert NO er 20 ppm.

Startdosen er 20 ppm. Med oppstart så snart som mulig og i løpet av behandling i 4 til 24 timer bør dosen trappes ned til 5 ppm, forutsatt at arteriell oksygenering er tilstrekkelig med denne lavere dosen. Behandlingen med inhalert nitrogenmonoksid bør opprettholdes med 5 ppm inntil det oppnås bedring av oksygeneringen av den nyfødte slik at FiO_2 (fraksjon av inhalert oksygen) kan holdes under 60 %. Varigheten av behandlingen varierer, men vanligvis er den mindre enn fire dager. Forsøk på avvenning av inhalert NO bør igangsettes så snart som det går an. Spedbarn som ikke kan avvennes fra inhalert NO i løpet av 4 dager bør gjennomgå en nøyaktig diagnostisk undersøkelse med tanke på andre sykdommer.

b) Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon

Nitrogenmonoksid må forskrives i samråd med en lege som har erfaring med kardiotorakal anestesi og intensivbehandling. Forskrivning bør begrenses til de kardiotorakale avdelingene som har fått tilstrekkelig opplæring i bruk av tilførselssystemer for nitrogenmonoksid. Vasokinox må kun gis når det er forskrevet av anestesilege eller lege på intensivavdelingen.

Vasokinox bør bare anvendes etter optimalisering av konservativ støtte når som helst i det perioperative forløpet for å senke lungetrykket. Inhalert NO blir vanligvis gitt i tillegg til andre standard perioperative behandlingsregimer, inkludert inotrope og vasoaktive legemidler. Vasokinox bør administreres under nøye overvåking av hemodynamikk og oksygenering.

Anbefalt doseringsområde er 2 til 20 ppm. Anbefalt maksimaldose er 20 ppm.

Hos voksne kan dosen økes opptil 40 ppm dersom den lavere dosen ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. I slike tilfeller bør pasientens tilstand følges opp mer regelmessig, og eksponeringen for denne høye dosen bør være mest mulig begrenset.

Hos nyfødte barn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0-17 år er startdosen med inhalert nitrogenmonoksid 10 ppm (part per million) inhalert gass. Dosen kan økes opp til 20 ppm dersom lavere dose ikke har gitt tilstrekkelig klinisk effekt. Laveste effektive dose bør gis og dosen bør reduseres til 5 ppm forutsatt at det pulmonale arterietrykket og den systemiske arterieoksygeneringen er tilstrekkelige ved denne lavere dosen.

Varigheten av behandlingen i denne situasjonen varierer i henhold til patologi, pasientgruppen som behandles og remodelering av pulmonal sirkulasjon.

Effektene av inhalert nitrogenmonoksid er hurtig innsettende, reduksjonen i pulmonalt arterietrykk og forbedret oksygenering observeres i løpet av 5–20 minutter. I tilfelle av utilstrekkelig respons kan dosen titreres etter minimum 10 minutter.

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

Behandlingen kan igangsettes når som helst i det perioperative forløpet for å senke lungetrykket. I kliniske studier ble behandlingen ofte igangsatt før pasienten ble tatt av hjerte-/lungemaskinen. Inhalert NO har blitt gitt i tidsperioder opptil 7 dager under perioperative omgivelser, men vanlige behandlingstid er 24 til 48 timer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten med Vasokinox hos premature spedbarn med mindre enn 34 ukers gestasjonsalder er ennå ikke fastlagt; det kan derfor ikke gis noen anbefalinger for dosering.

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

Avvenning:

Administrasjonen av Vasokinox må ikke avbrytes brått på grunn av risikoen for reboundeffekter (se pkt. 4.4: Advarsler og forsiktighetsregler).

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Når beslutningen om seponering av behandling med inhalert nitrogenmonoksid er tatt, bør dosen reduseres progressivt med 1 ppm hvert 30. minutt til 1 time med kontinuerlig overvåking av oksygeneringen. Hvis det ikke er noen forskjell i oksygeneringen under administrasjon av inhalert NO med 1 ppm, bør FiO₂ økes med 10 %, deretter bør administrasjon av inhalert NO avsluttes. Hvis oksygeneringen faller med mer enn 20 % bør behandlingen med inhalert NO gjenopptas med 5 ppm, og et nytt forsøk med seponering bør vurderes etter 12 til 24 timer.

Pulmonal hypertensjon i forbindelse med hjerteoperasjon

Forsøk på avvenning av inhalert NO bør starte så snart hemodynamikken er stabilisert i forbindelse med avvenning fra ventilasjon og inotrop støtte.

Avslutning av inhalert nitrogenmonoksidbehandling bør utføres trinnvis og under nøye overvåking av pulmonalt arterietrykk.

Følgende fremgangsmåte for seponering kan foreslås. Dosen bør reduseres trinnvis til 1 ppm i 30 minutter under tett overvåking av systemisk og pulmonalt arterietrykk samt oksygenering og deretter skrur av.

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

En for rask avvenning fra inhalert nitrogenmonoksid medfører risiko for en rebound økning i pulmonalt arterietrykk med påfølgende sirkulatorisk ustabilitet (rebound effekt).

Hvis det oppstår en økning av pulmonalt arterietrykk etter seponering, skal nitrogenmonoksid administreres på nytt med laveste effektive dose. Et nytt forsøk på seponering kan vurderes senere.

Administrasjonsmåte

Til endotrakeopulmonal bruk.

Nitrogenmonoksid gis til pasienten via mekanisk ventilasjon etter fortynning med en oksygen/luftblanding.

Direkte intratrakeal administrasjon må unngås på grunn av risikoen for lokale lesjoner som oppstår ved kontakt med slimhinner.

Når man setter opp systemet før oppstart av behandlingen, sørg for at systemet er stilt inn i overensstemmelse med gassbeholderens gasskonsentrasjon.

Tilførselssystemet for Vasokinox må gi en konstant inhalert konsentrasjon av nitrogenmonoksid, uavhengig av ventilatoren. Videre må kontakttiden mellom nitrogenmonoksid og oksygen i inspirasjonskretsen holdes på et minimum for å begrense risikoen for oksidering av produserte biprodukter i den inhalerte gassen (se pkt. 4.4: Advarsler og forsiktighetsregler).

Med ventilatorene i modus "kontinuerlig flyt" (konvensjonell eller høyfrekvensventilasjon) som anbefales til nyfødte kan Vasokinox administreres i modus "kontinuerlig flyt" på inspirasjonsslangen og i alle tilfeller så nær pasienten som mulig.

Med ventilatorene i sekvensiell "intermitterende flyt" må administrasjonssystemet for nitrogenmonoksid kunne håndtere forhøyninger i gasskonsentrasjonen. Synkronisert intermitterende administrasjon ved inspirasjonsfasen anbefales for å unngå forhøyninger av konsentrasjonen av nitrogenmonoksid og boluseffekt induisert ved kontinuerlig administrasjon av gassen.

Under visse kliniske omstendigheter med avbrudd av mekanisk ventilasjon, er administrasjon av Vasokinox med CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) mulig. Mengden av nitrogenmonoksid er ment å gi de samme effektene som ved mekanisk ventilasjon.

I tilfelle av at en pasient som behandles med nitrogenmonoksid skal flyttes til et annet pleiesenter, vil det være tilrådelig å passe på kontinuerlig administrasjon av det inhalerte nitrogenmonoksidet under transporten.

Opplæring i administrasjon

Sykehuspersonell må ha opplæring før de bruker Vasokinox med tanke på leveringssystem og behandlingsovervåking.

Behandlingsovervåking

Nitrogendioksid (NO₂) kan hurtig dannes i gassblandinger som inneholder nitrogenmonoksid og oksygen (O₂), og det kan skape en inflammatorisk reaksjon og lesjoner i luftveiene. Konsentrasjonene av inhalert

nitrogenmonoksid, nitrogendioksid og FiO_2 må måles kontinuerlig i inspirasjonskretsen nær pasienten ved bruk av hensiktsmessig og sertifisert utstyr (CE-merket medisinsk utstyr). Konsentrasjonen av NO_2 i inhalert luft må holdes så lav som mulig.

Overvåking av dannelsen av nitrogendioksid (NO_2):

Rett før oppstart av behandling av den enkelte pasient må man tømme systemet for NO_2 med korrekt fremgangsmåte. NO_2 -konsentrasjonen skal holdes så lav som mulig og alltid $< 0,5$ ppm. Hvis NO_2 er $> 0,5$ ppm, må tilførselssystemet kontrolleres for å se om det fungerer slik det skal. Analyseutstyret for NO_2 bør kalibreres på nytt, og Vasokinox og/eller FiO_2 bør om mulig reduseres. Dersom det skjer en uventet endring i Vasokinox-konsentrasjonen, må tilførselssystemet kontrolleres og analyseutstyret kalibreres på nytt.

Under behandlingen:

For pasientens sikkerhet må det innstilles alarmgrenser:

nitrogenmonoksid ± 2 ppm av forskrevet dose,

NO_2 : 1 ppm.

$\text{FiO}_2 \pm 0,05$

Dersom NO_2 -konsentrasjonen på noe tidspunkt overskrider 1 ppm, skal dosen med nitrogenmonoksid umiddelbart reduseres.

For volumetriske ventilatorer med intermitterent flyt kan spirometri påvise en økning av flyten av Vasokinox dersom det observeres en forskjell i inspirert og ekspirert volum.

Trykket i gassbeholderen med Vasokinox må være synlig, slik at det skal være mulig å skifte gassbeholder til rett tid uten utilsiktet behandlingsavbrudd. Utskiftningsgassbeholdere må være lett tilgjengelige.

Overvåking av dannelsen av methemoglobin

Det er kjent at nyfødte og spedbarn har redusert MetHb reduktaseaktivitet sammenlignet med voksne.

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

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

Eksponeringsgrenser for helsepersonell:

Europeiske referanseinstanser som tar seg av arbeidssikkerhet og helse anbefaler følgende eksponeringsgrenser i 8 timer

- NO : 2 ppm (2.5 mg/m^3)
- NO_2 : 0.5 ppm (0.96 mg/m^3)

For at ovenstående anbefalinger kan overholdes, skal det implementeres en analyse av innholdet av nitrogenmonoksid og nitrogendioksid i atmosfæren.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Nyfødte med kjent avhengighet av høyre-til-venstre-shunt eller med en "malignt" venstre-til-høyre arteriell kanal.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Avvenning

Behandling med Vasokinox må ikke seponeres brått, da dette kan føre til økning av pulmonalt arterietrykk (PAP) og/eller induksjon av rebound hypoksemi (reduksjon av PaO₂).

Forverring i oksygenering og økning i PAP kan også oppstå hos nyfødte barn som ikke viser synlig respons på Vasokinox.

Avvenning fra inhalert nitrogenmonoksid må være progressiv og må utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte). Pasienter som behandles med inhalert nitrogenmonoksid skal transporteres til annet behandlingssted, må det sikres kontinuerlig tilførsel av inhalert nitrogenmonoksid også under transporten.

Spesielle pasientgrupper:

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

Behandling med inhalert nitrogenmonoksid kan forverre hjertheinsuffisiens i en situasjon med venstre-til-høyre-shunt.

Dette skyldes uønsket pulmonal vasodilatasjon forårsaket av inhalert nitrogenmonoksid som fører til ytterligere økning av allerede eksisterende pulmonal hyperperfusjon og potensielt kan føre til «forward» eller «backward» svikt. Det anbefales derfor at det utføres pulmonal arteriekateterisering eller ekkokardiografisk undersøkelse av sentral hemodynamikk før det blir gitt nitrogenmonoksid.

Inhalert nitrogenmonoksid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med komplekse hjertedefekter, der høyt trykk i lungearterien er viktig for å opprettholde sirkulasjon.

I kliniske studier er det ikke vist noen effekt ved bruk av inhalert nitrogenmonoksid hos pasienter med medfødt diafragmabrokk.

Pulmonal venookklusiv sykdom

Tilfeller av livstruende lungeødem har blitt rapportert ved bruk av nitrogenoksid hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom. Derfor bør muligheten for en venookklusiv sykdom nøye vurderes hvis tegn på lungeødem oppstår etter administrering av nitrogenoksid til pasienter med pulmonal hypertensjon. Hvis dette bekreftes, skal behandlingen avbrytes.

Utilstrekkelig respons når administrert i tilfeller av refraktær hypoksemi

Man mener at dersom klinisk respons er utilstrekkelig 4-6 timer etter behandlingsstart med inhalert NO hos nyfødte som behandles for refraktær hypoksemi, bør alternative behandlinger vurderes, basert på lokale omstendigheter.

Produksjon av methemoglobin

Etter inhalasjon er sluttforbindelsene av nitrogenmonoksid som går inn i den systemiske sirkulasjonen hovedsakelig methemoglobin og nitrat. Konsentrasjonene av methemoglobin i blodet bør overvåkes hos alle pasienter.

Selv om det er mindre vanlig med en betydelig økning av methemoglobin dersom det innledende nivået er lavt, bør dette testes før behandlingen og deretter regelmessig under behandlingen. Dersom methemoglobinnivået overskrider 2,5 %, må dosen med nitrogenmonoksid reduseres. Dersom nivået overskrider 5 %, skal nitrogenmonoksid seponeres. Administrasjon av et legemiddel med reduserende virkning som metylenblått bør vurderes.

Dannelse av NO₂

NO₂ dannes raskt i gassblandinger som inneholder nitrogenmonoksid og O₂, og nitrogenmonoksid kan på denne måten føre til betennelse og skader i luftveiene. Dosen med nitrogenmonoksid må reduseres hvis konsentrasjonen av NO₂ overskrider grensene som er beskrevet i pkt. 4.2.

Overvåking av hemostase:

Regelmessig overvåkning av hemostase og måling av blødningstid anbefales under administrasjon av Vasokinox i mer enn 24 timer til pasienter med funksjonelle eller kvantitative blodplate-anomalier, lav koagulasjonsfaktor eller som får behandling med antikoagulantia. Dyremodeller har vist at inhalert nitrogenmonoksid kan påvirke hemostase, noe som fører til økt blødningstid. Data for voksne mennesker er motstridende, og det er ikke grunnlag for å trekke endelige konklusjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Når oksygen er til stede, oksideres nitrogenmonoksid raskt til superior nitratderivater som er toksiske for bronkialepitelet og alveolokapillærmembranen. Det er hovedsakelig forbindelsen nitrogendioksid (NO₂) som dannes. Oksideringshastigheten er proporsjonal med de innledende konsentrasjonene av nitrogenmonoksid og oksygen i den inhalerte luften og varigheten av kontakten mellom NO og O₂. NO₂-konsentrasjonen holder seg under 0,5 ppm når inhalert nitrogenmonoksid administreres i doser under 20 ppm og hvis tiltakene for å redusere kontakttiden mellom nitrogenmonoksid og oksygen blir korrekt utført. Hvis NO₂-konsentrasjonen overstiger 1 ppm i løpet av behandlingen, må nitrogenmonoksid-dosen og/eller FiO₂ reduseres. Se pkt.4.2 for informasjon om overvåking av NO₂.

Det er mulig at donorforbindelser til nitrogenmonoksid som f.eks. natriumnitroprussid og nitroglyserin potenserer risikoen for utvikling av methemoglobinemi.

Nitrogenmonoksid har blitt administrert sikkert sammen med dopamin, dobutamin, steroider, surfaktant og høyfrekvensventilering.

Eksperimentelle resultater antyder at nitrogenmonoksid og nitrogendioksid kan reagere kjemisk med surfaktant og/eller surfaktantproteiner, uten noen påviste kliniske følger.

Risikoen for dannelse av methemoglobin øker ved samtidig administrasjon av nitrogenmonoksid og methemoglobin-genererende legemidler (f.eks. alkylnitrater og sulfonamider, prilokain).

Forbindelser som er kjent for å forårsake økt methemoglobinnivå må derfor brukes med forsiktighet ved behandling med inhalert nitrogenmonoksid.

Tilgjengelige data antyder tilleggseffekter av nitrogenmonoksid og andre vasodilatorer som virker via cGMP or cAMP systemene (fosfodiesterasehemmere, prostacykliner (PGI₂) ...) på pulmonale vasodilaterende effekter og ytelse i høyre ventrikkel.

Derfor skal administrasjon av inhalert nitrogenmonoksid i kombinasjon med disse legemidlene gjøres med forsiktighet.

Det er antydning en mulig synergi mellom anti-aggregerende effekter på blodplater med nitrogenmonoksid og prostacyklin og prostacyklinanaloger, men dette er ikke vist eller påvist i klinikken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Det er ingen eller begrenset med data om bruken av nitrogenmonoksid hos gravide kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3)

Vasokinox anbefales ikke ved graviditet.

Amming:

Det er ukjent hvorvidt nitrogenmonoksid/metabolitter blir utskilt i morsmelk hos mennesker.

Utskillelsen av Vasokinox i morsmelk er ikke undersøkt hos dyr.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Det må tas en beslutning om ammingen eller behandlingen med Vasokinox skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet:

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Brå seponering av inhalert nitrogenmonoksid kan forårsake en rebound-reaksjon. Rebound-reaksjonen er den vanligste bivirkningen forbundet med klinisk bruk av Vasokinox. Rebound kan opptre både tidlig og sent i behandlingen.

Bivirkningstabell

Publiserte bivirkninger er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^a	-	Methemoglobinemi ^a	-	-	-
Nevrologiske sykdommer	-	-	-	-	-	Hodepine ^c Svimmelhet ^c
Hjertesykdommer	-	-	-	-	-	Bradykardi ^b (etter brå seponering av behandling)
Karsykdommer	-	Hypotensjon ^{a,b,d}	-	-	-	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	Atelektase ^a	-	-	-	Hypoksi ^{b,d} Dyspné ^c Ubehag i brystet ^c Tørr hals ^c

a: Identifisert i kliniske studier

b: Identifisert via erfaringer etter markedsføring

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

d: Legemiddelovervåkningssystem (PMSS) data, virkninger forbundet med akutt seponering av legemiddelet og/eller feil med tilførselssystemet. Raske rebound-reaksjoner som for eksempel forverret pulmonal vasokonstriksjon og hypoksi etter brå seponering av inhalert nitrogenmonoksid, er beskrevet, noe som fremskynder kardiovaskulær kollaps.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Behandling med inhalert nitrogenmonoksid kan forårsake en økning i methemoglobin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter:

www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

En overdosering med Vasokinox forårsaker økning av methemoglobin og NO₂-nivåer. En høy konsentrasjon av NO₂ kan forårsake akutte pulmonale lesjoner, og det er rapportert tilfeller av lungeødem etter administrasjon av høye konsentrasjoner med inhalert nitrogenmonoksid.

Tiltaksliste i tilfelle av utilsiktet overdosering:

- symptomatisk behandling av respiratoriske lidelser,
- i tilfelle av vedvarende methemoglobinemi som ikke forbedres etter reduksjon eller seponering av behandling, kan behandles med intravenøst C-vitamin, intravenøst metylenblått eller med blodoverføring, avhengig av pasientens kliniske situasjon

Tiltaksliste i tilfelle av massiv inhalasjon på grunn av utilsiktet lekkasje:

- medisinsk observasjon i minst 24 timer
- i tilfelle av respiratoriske lidelser bør symptomatisk behandling gis

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet.

ATC-kode: R07AX01.

Virkningsmekanisme

Nitrogenmonoksid produseres endogent av mange celler i kroppen, også i vaskulært endotel.

Det induserer relaksasjon av glatt muskulatur og således gir vasodilatasjon ved at det binder seg til hemdelen av cytosolisk guanylatcyklase. Dette aktiverer guanylatcyklase og øker intracellulære konsentrasjoner av sykklisk guanosin 3',5'-monofosfat (GMPc). En økning i GMPc i blodplatene kan være årsaken til hemming av blodplateaggregasjon.

Farmakodynamiske effekter

Inhalert nitrogenmonoksid utøver en selektiv virkning på pulmonal arteriell sirkulasjon på grunn av den svært korte levetiden. Hemoglobinet som sirkulerer i omgivelsene rundt diffusjonspunktet gjennom alveolokapillærmembranen er ansvarlig for deaktiveringen.

Vasokinox inducerer en reduksjon av pulmonal vaskulær resistans og er effektiv bare ved nærvær av eksisterende vasokonstriksjon i det ventilerte området av lungene. Det forbedrer arteriell oksygenering ved redistribusjon av pulmonal blodstrøm fra de uventilerte områdene av lungene med et lavt ventilasjon/perfusjons- (V/Q) forhold, til områder med normale forhold og reduserer følgelig shunt-effekten. Effekten av nitrogenmonoksid er avhengig av alveolær bedring.

Klinisk effekt og sikkerhet

Administrasjon av inhalert NO til premature spedbarn med gestasjonsalder under 34 uker med hypoksisk respirasjonssvikt viste ingen fordeler. Dette kan skyldes komplikasjonene som er knyttet til prematuritet.

Fordelen med administrasjon av inhalert NO til premature spedbarn med gestasjonsalder ≥ 34 uker med hypoksisk respirasjonssvikt er fastslått i randomiserte kliniske studier.

Effekten av inhalert nitrogenmonoksid er undersøkt hos nyfødte med hypoksisk respirasjonssvikt av varierende etiologi. I tilfellet med nyfødte med vedvarende pulmonal hypertensjon forbedret inhalasjon av NO oksygeneringen og reduserte behovet for oksygenering gjennom den ekstrakorporeale membranen.

En metaanalyse, basert på 14 randomiserte studier, ble utført hos fullbårne og nesten fullbårne spedbarn med hypoksemisk respirasjonssvikt.

Det er en signifikant effekt på reduksjonen av behovet for oksygenering gjennom den ekstrakorporeale membranen (ECMO) (relativ risiko 0,63, 95 % konfidensintervall (KI) 0,54, 0,75) (n=810).

Parametere for oksygenering ble rapportert fra seks studier som var med i metaanalysen. Etter 30 til 60 minutters behandling er oksygeningsindeksen signifikant lavere i iNO-gruppen (vektet gjennomsnittsforskjell -9,59, 95 % KI -12,50, -6,68) (n=698). PaO₂ er etter 30 til 60 minutters behandling signifikant høyere i iNO-gruppen (vektet gjennomsnittsforskjell 45,5 mmHg, 95 % KI 34,7, 56,3) (n=699). Oksygeneringen ble forbedret hos ca. 50 % av spedbarna som fikk iNO (n=698).

Pulmonal hypertensjon og økt pulmonal vaskulær resistans blir ofte sett hos pasienter som gjennomgår hjertekirurgi, som regel etter avvenning fra kardiopulmonær bypass. Dette skyldes pulmonal vasokonstriksjon, sannsynligvis forårsaket av flere hendelser, inkludert en inflammatorisk respons på kirurgi. Økt pulmonal vaskulær resistans kan føre til høyre ventrikkelsvikt. Det er vel etablert at inhalert nitrogenmonoksid reduserer pulmonal vaskulær resistans og svekker det økte pulmonale arterietrykket som kan føre til økning av ejsjonsfraksjonen av høyre ventrikkel. Disse effektene fører til hemodynamisk stabilisering og forbedret oksygenering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Inhalert nitrogenmonoksid blir diffundert via en systemisk bane. Det meste passerer kapillærene i lungene, der det reagerer med hemoglobin som har en oksygenmetning på 60 % til 100 %. På dette oksygenmetningsnivået reagerer nitrogenmonoksid hovedsakelig med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrater. Ved lav oksygenmetning kan nitrogenmonoksid reagere med deoksyhemoglobin og midlertidig danne nitrosylhemoglobin, som omdannes til nitrogenmonoksider og methemoglobin når det utsettes for oksygen. Nitrogenmonoksid reagerer med oksygen og vann og danner henholdsvis nitrogendioksid og nitritt, som reagerer med oksyhemoglobin og produserer methemoglobin og nitrater. Dermed blir de viktigste metabolittene som gjenfinnes i den systemiske sirkulasjonen hovedsakelig methemoglobin og nitrater.

Nitratene skilles hovedsakelig ut i urinen mens methemoglobin blir i løpet av flere timer metabolisert til hemoglobin av endogene reduktaser. Nitratene som skilles ut i urinen representerer mer enn 70 % av den inhalerte dosen med nitrogenmonoksid.

Methemoglobindisposisjon har vært undersøkt som en funksjon av tid og konsentrasjon av nitrogenmonoksidedeksponering hos nyfødte med respirasjonssvikt. Methemoglobinkonsentrasjoner øker i de første 8 timene man utsettes for nitrogenmonoksid. Gjennomsnittlige methemoglobinnivåer holdt seg under 1

% i placebogruppen og i de gruppene som fikk 5 ppm og 20 ppm nitrogenmonoksid, men nådde ca. 5 % i den gruppen som fikk 80 ppm nitrogenmonoksid. Methemoglobinnivåer > 7 % ble bare oppnådd hos pasienter som fikk 80 ppm, hvor de utgjorde 35 % av denne gruppen. Gjennomsnittstid før høyeste methemoglobinnivå ble oppnådd var 10 ± 9 (SD) timer (median 8 timer) hos disse 13 pasientene, men én pasient kom ikke over 7 % før etter 40 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De viktigste bivirkningene i prekliniske sikkerhetsstudier er knyttet til funksjonelle tegn på lungetoksisitet i forbindelse med methemoglobinemi, sistnevnte utgjør en biomarkør for NO toksisitet.

I fravær av formelle farmakokinetiske korrelasjonsstudier, kan sikkerhetsmarginer ikke anslås basert på arts sammenligninger. Behandling med 100 ppm nitrogenmonoksid hos nyfødte / juvenile rotter fra dag 2 til dag 29 av livet har ikke vist noen toksisitet med hensyn til postnatal utvikling, inkludert reproduktiv evne. Ingen ytterligere reproduksjonstoksiske studier er utført. Et testbatteri for gentoksisitet har vist mutagent potensial med nitrogenmonoksid i noen testsystemer *in vitro*, mest sannsynlig på grunn av peroksinitritter og reaktive oksygenarter generert ved oksidasjon av NO. Ingen klastogen effekt er observert *in vivo*. Ingen karsinogenisitetsstudier er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Alt utstyr, inkludert koblinger, slanger og kretser som brukes til tilførsel av nitrogenmonoksid må fremstilles av materialer som er kompatible med gassen. Av metaller til konstruksjon av utstyret er det bare rustfritt stål som kan anbefales. Testede polymerer som kan brukes til administrasjon av nitrogenmonoksid omfatter polyetylen (PE) og polypropylen (PP).

NO danner raskt NO₂ når oksygen er til stede, se punkt 4.5.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppsett av tilførselskrets for nitrogenmonoksid som ikke er en sentral installasjon med sentralt lagrede gassbeholdere og godt feste slanger og koblinger ved pasientens seng er ikke tillatt.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur

Oppbevaring på apotekavdelingen

Gassbeholderne må oppbevares i et rent, godt ventilert avlåst rom som er reservert for oppbevaring av medisinske gasser. Et spesifikt område i dette rommet skal være reservert for oppbevaring av gassbeholdere med Vasokinox. Disse skal være beskyttet for å forhindre at gassbeholderne kan lekke eller velte. De skal også oppbevares unna alle oksiderende og/eller brennbare materiale og fuktighet.

Oppbevaring på avdelingen til brukeren

Gassbeholderen skal oppbevares på et område med hensiktsmessig utstyr for å sikre at den oppbevares i stående stilling. Gassbeholderen må beskyttes for å forhindre lekkasje eller at den velter, og den skal holdes unna alle kilder for varme og gnister, oksidering og/eller brennbar materiale og fuktighet.

Transport av gassbeholdere

Gassbeholderne må transporteres med bruk av hensiktsmessig utstyr (sekketralle med kjetting, karmer eller ringer) for å beskytte de mot støt og fall. Under flytting av pasienter som får behandling med nitrogenmonoksid på sykehus eller mellom sykehus, må gassbeholderne festes på en sikker måte slik at holder seg i loddrett stilling og ikke kan velte. Det skal rettes særlig oppmerksomhet mot trykkventilen/ -regulatoren for å unngå risikoen for utilsiktet skade.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gassbeholderne rommer 2 l eller 11 l fylt ved 200 bars trykk.

Gassbeholderne er fremstilt av en aluminiumslegering og er hvite med skulderparti i akvamarin.

De er utstyrt med en restgassventil i rustfritt stål med egen utløpskobling.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å forhindre uhell må følgende instruksjoner respekteres fullt ut:

- kontroller at utstyret er i god stand før bruk.
- fest gassbeholderne godt under oppbevaring, slik at de ikke velter.
- ventilen må ikke åpnes med makt: åpne den mot urviserne, sakte og fullstendig, vri deretter ventilen en kvart omdreining med urviseren
- hvis det ikke er lokk eller dekke over ventilen, må ikke gassbeholderen tas i bruk.
- bruk en spesifikk ISO 5145 (2004) kobling: n°29 spesifikk NO/N₂ (100 ppm < NO < 1000 ppm) W30x2 15,2-20,8 DR
- en trykkregulator som kan gi trykk lik minst 1,5 ganger maksimalt driftstrykk (200 bar) i gassbeholderen.
- trykkregulatoren skal på forhånd renses for nitrogen/nitrogenmonoksidblandingen hver gang den skal brukes.
- er det skade på ventilen, må den ikke repareres.
- trykkregulatoren skal ikke strammes med tang. Det kan ødelegge pakningen.
- luft ut ekshalert gass utendørs (unngå område hvor de kan akkumuleres). Før bruk skal det sikres at rommet har egnet ventilasjon for utlufting av gasser i tilfelle av en ulykke eller utilsiktet lekkasje.
- nitrogenmonoksid er fargeløs og luktfri, det anbefales å bruke et deteksjonssystem i alle rom hvor gassen brukes eller oppbevares.
- Eksponeringsgrenser for helsepersonell (se pkt. 4.2: Dosering og administrasjonsmåte)

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

Instruksjon for avhending av sylindre:

Når gassbeholderen er tom, skal den ikke kastes. Tomme gassbeholdere vil bli hentet av leverandøren.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Air Liquide Santé International
75 Quai d'Orsay
75007 Paris Cedex 07
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11194

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.06.2017

Dato for siste fornyelse: 16.03.2018

10. OPPDATERINGSDATO

03.06.2025